Pest Management Regulatory Agency
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire

Proposed Regulatory Decision Document PRDD2004-02

Lambda-cyhalothrin
Saber Insecticide Ear Tags

The end-use product, Saber Insecticide Ear Tags (containing 10% w/w lambda-cyhalothrin), for the control of horn and face flies on beef and non-lactating dairy cattle, is proposed for full registration under Section 13 of the Pest Control Products (PCP) Regulations.

This proposed regulatory decision document (PRDD) provides a summary of data reviewed and the rationale for the proposed full registration of this product. The Pest Management Regulatory Agency (PMRA) will accept written comments on this proposal up to 45 days from the date of publication of this document. Please forward all comments to the Publications Coordinator at the address below.

(publié aussi en français)

1 April 2004

This document is published by the Alternative Strategies and Regulatory Affairs Division, Pest Management Regulatory Agency. For further information, please contact:

Publications Coordinator
Pest Management Regulatory Agency
Health Canada
2720 Riverside Drive
A.L. 6605C
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Internet: pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Information Service:
1-800-267-6315 or (613) 736-3799
Facsimile: (613) 736-3798

ISBN: 0-662-36744-8 (0-662-36745-6)
Catalogue number: H113-9/2004-2E (H113-9/2004-2E-PDF)

© Her Majesty the Queen in Right of Canada, represented by the Minister of Public Works and Government Services Canada 2004

All rights reserved. No part of this information (publication or product) may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical photocopying, recording or otherwise, or stored in a retrieval system, without prior written permission of the Minister of Public Works and Government Services Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Foreword

The submission for the conversion from temporary to full registration of the end-use product Saber Insecticide Ear Tags (containing the active ingredient lambda-cyhalothrin), an insecticide developed by Schering Plough Animal Health for use on beef and non-lactating dairy cattle for the control of horn and face flies, has been reviewed by the PMRA.

Health Canada's PMRA had previously issued a temporary registration (Regulatory Note REG2001-04) for this product with the requirement that Schering Plough Animal Health provide the following food residue chemistry data: a valid enforcement method capable of detecting residues of lambda-cyhalothrin and its associated epimer R157836 in animal tissues, freezer storage stability studies of the epimer R157836 in animal tissues, and additional livestock residue studies substantiating the low residues of lambda-cyhalothrin and its epimer R157836 in tissues of cattle exposed to ear tags. These have now been completed.

The PMRA has carried out an assessment of available information in accordance with Section 9 of the PCP Regulations and has found it sufficient pursuant to Section 18(*b*), to allow a determination of the safety, merit and value of the end-use product Saber Insecticide Ear Tags. The Agency has concluded that the use of the end-use product Saber Insecticide Ear Tags in accordance with the label directions has merit and value consistent with Section 18(*c*) of the PCP Regulations and does not entail an unacceptable risk of harm pursuant to Section 18(*d*). Therefore, based on the considerations outlined above, the use of the end-use product Saber Insecticide Ears Tags is proposed for full registration, pursuant to Section 13 of the PCP Regulations.

The PMRA will accept written comments on this proposal up to 45 days from the date of publication of this document to allow interested parties an opportunity to provide input into the proposed registration decision for this product.

Table of Contents

1.0 The active substance, its properties and uses 1
- 1.1 Identity of the active substance and impurities 1
- 1.2 Physical and chemical properties of active substances and end-use product 2
- 1.3 Details of uses 2

2.0 Methods of analysis 3
- 2.1 Methods for analysis of the active substance as manufactured 3
- 2.2 Method for formulation analysis 3
- 2.3 Methods for residue analysis 3
  - 2.3.1 Multiresidue methods for residue analysis 3
  - 2.3.2 Methods for residue analysis of plants and plant products 3
  - 2.3.3 Methods for residue analysis of food of animal origin 3

3.0 Impact on human and animal health 4
- 3.1 Integrated toxicological summary 4
- 3.2 Determination of acceptable daily intake (ADI) 7
- 3.3 Acute reference dose (ARfD) 8
- 3.4 Toxicological endpoint selection—occupational and bystander risk assessment 8
- 3.5 Impact on human and animal health arising from exposure to the active substance or to its impurities 8
  - 3.5.1 Operator exposure assessment 8
  - 3.5.2 Bystanders 8
  - 3.5.3 Workers 9

4.0 Residues 9
- 4.1 Residue summary 9

5.0 Fate and behaviour in the environment 10

6.0 Effects on non-target species 10

7.0 Efficacy 10
- 7.1 Effectiveness 10
- 7.2 Integrated pest management and the development of insecticide resistance 11

8.0 Toxic substances management policy considerations 11

9.0 Proposed regulatory decision 11
- 9.1 Proposed regulatory decision 11

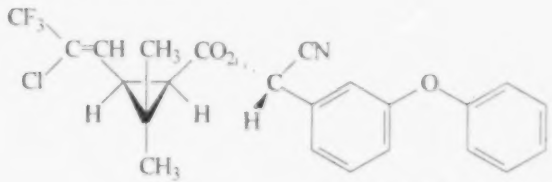
List of abbreviations 14

Appendix I Summary of toxicity studies with lambda-cyhalothrin (with bridging of longer-term studies with cyhalothrin) 15

Appendix II Residues 21
Table 1 Integrated food residue chemistry summary 21
Table 2 Food residue chemistry overview of metabolism studies and risk assessment 26

1.0 The active substance, its properties and uses

1.1 Identity of the active substance and impurities

Active substance:	Lambda-cyhalothrin
Function:	Insecticide
Chemical name:	
International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC):	A reaction product containing equal quantities of (*S*)-α-cyano-3-phenoxybenzyl (*Z*)-(1*R*,3*R*)-3-(2-chloro-3,3,3-trifluoropropenyl) dimethylcyclopropanecarboxylate and (*R*)-α-cyano-3-phenoxybenzyl (*Z*)-(1*S*,3*S*)-3-(2-chloro-3,3,3-trifluoropropenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate
Chemical Abstract Services (CAS):	[1α(*S**),3α(*Z*)]-(±)-cyano(3-phenoxyphenyl)methyl 3-(2-chloro-3,3,3-trifluoro-1-propenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate
CAS No.:	91465-08-6
Molecular formula:	$C_{23}H_{19}ClF_3NO_3$
Molecular weight:	449.9
Structural formula:	
Minimum purity of active ingredient:	81.0%
PCP No.:	24567

(S) (Z)-(1R)-cis

1.2 Physical and chemical properties of active substances and end-use product

End-use product: Saber Insecticide Ear Tag

Property	Result
Colour	Blue-violet
Odour	Slight insecticide odour
Physical state	Solid
Formulation type	Insecticide in a plastic matrix
Minimum guarantee	Lambda-cyhalothrin: 10%
Formulants	The product does not contain any United States Environmental Protection Agency (USEPA) List 1 formulants or formulants known to be Toxic Substances Management Policy (TSMP) Track 1 substances as identified in Appendix II of Regulatory Directive DIR99-03, *The Pest Management Regulatory Agency's Strategy for Implementing the Toxic Substances Management Policy*.
Container material and description	4 mL polyethylene pouch
Density	Not provided
pH	Product is a solid, insoluble in water.
Oxidizing or reducing action	Product does not contain any oxidizing or reducing agents.
Storage stability	Data showed that the product is stable at 50°C for three months and at ambient temperature for nine months when stored in commercial packaging.
Explodability	Product is not potentially explosive.

1.3 Details of uses

Saber Insecticide Ear Tag (10% weight/weight [w/w] lambda-cyhalothrin) will be used for season-long control of horn fly, *Haematobia irritans* (L.), and two-month control of face fly, *Musca autumnalis* DeGeer, on beef and non-lactating dairy cattle at a rate of one tag per animal.

2.0 Methods of analysis

2.1 Methods for analysis of the active substance as manufactured

The methods for analysis of the active substance in the registered technical product of lambda-cyhalothrin have been submitted, reviewed and found acceptable for the analysis.

2.2 Method for formulation analysis

A gas chromatography (GC) method with flame ionization detection and internal standard quantitation was used to determine the level of active ingredient in this formulation. The method was fully validated and assessed to be acceptable for use as an enforcement analytical method.

2.3 Methods for residue analysis

2.3.1 Multiresidue methods for residue analysis

The suitability and acceptability of existing multiresidue methods for the analysis of lambda-cyhalothrin and its epimer R157836 were not provided.

2.3.2 Methods for residue analysis of plants and plant products

Not applicable based on the nature of this submission.

2.3.3 Methods for residue analysis of food of animal origin

According to the livestock metabolism studies (lactating goat, lactating cow and laying hen) and the product chemistry of the TGAI, the residue of concern (ROC) is defined as lambda-cyhalothrin and its epimer R157836.

The analytical method INSECT-014-LAMBDACYHALOTHRIN, a gas chromatography with electron capture detection (GC/ECD) method using internal standardization, was developed to analyze residues of lambda-cyhalothrin and the epimer R157836 in bovine tissues. This method was used for data gathering in the livestock residue study and was proposed for enforcement. The method limit of quantitation (LOQ) was reported to be 0.05 ppm (0.018 ppm lambda-cyhalothrin and 0.031 ppm epimer R157836, given a 33:62 diastereoisomeric mixture of 95% purity) and the limit of detection (LOD) was reported to be 0.02 ppm (0.01 ppm lambda-cyhalothrin and 0.01 ppm epimer R157836) in muscle, fat, liver and kidney. Confirmation was run by gas chromatography with mass selective detection (GC/MSD) in either total ion or single ion mode, or by injecting the samples on an alternate column. Overall recoveries obtained during method validation for lambda-cyhalothrin and the epimer using bovine muscle, liver, kidney and kidney fat spiked at one-fold to eight-fold the LOQ were within guideline requirements of 70 to 120%.

The control chromatograms contained no peaks above the chromatographic background, and the spiked sample chromatograms contained only the analyte peaks of interest. The eluted peaks were well defined and symmetrical with no carry-over to the following chromatograms.

An independent laboratory validation of method INSECT-014-LAMBDACYHALOTHRIN was conducted by Enviro-Test Laboratories/Xenos Division using beef fat and beef muscle. Method validation performed by the independent laboratory demonstrated that when beef fat was spiked with lambda-cyhalothrin at 0.05 ppm and 0.2 ppm and with the epimer R157836 at 0.094 ppm and 0.376 ppm, the average recoveries were 101%, 116%, 109% and 116%, respectively. Overall mean recoveries were 108% ± 10 (relative standard deviation [RSD] = 9.3%) and 112% ± 6 (RSD = 5.3%) for lambda-cyhalothrin and the epimer R157836, respectively. Beef muscle spiked with lambda-cyhalothrin at 0.05 ppm, 0.2 ppm and 0.4 ppm gave average recoveries of 93%, 100%, and 114%. When spiked with the epimer R157836 at concentrations of 0.094 ppm, 0.376 ppm and 0.752 ppm, the average recoveries were 89%, 102% and 113%, respectively. Overall mean recoveries in beef muscle were 102% ± 10 (RSD = 10%) and 101% ± 12 (RSD = 12 %) for lambda-cyhalothrin and the epimer R157836, respectively. Although the method was not validated at the stated method LOQs (0.018 ppm lambda-cyhalothrin and 0.031 ppm for the epimer R157836), overall, the recoveries at all spiking levels were within the acceptable guideline requirement of 70 to 120%, thus demonstrating good reproducibility. Linear regression was used as this best fit the mode of calculation using a Varian GC/ECD instrument and the calibration curves constructed by plotting peak area vs standard concentration gave acceptable linearity, $r^2 = 0.9981$ and $r^2 = 0.9889$ for lambda-cyhalothrin and the epimer R157836, respectively. Control tissue of beef fat and muscle did not contain any interference at or near the retention times for either analyte. Therefore, method INSECT-014-LAMBDACYHALOTHRIN was proven to be acceptable for data gathering and enforcement purposes.

3.0 Impact on human and animal health

3.1 Integrated toxicological summary

Lambda-cyhalothrin is a synthetic pyrethroid consisting of two of the four enantiomeric forms of cyhalothrin. The submission for technical grade lambda-cyhalothrin included toxicity studies with lambda-cyhalothrin and cyhalothrin. Core studies (chronic/oncogenicity studies, multigeneration reproduction study in rats, teratology studies in rats and rabbits) were conducted only with cyhalothrin and not with lambda-cyhalothrin. The acute, short-term and mutagenesis studies were carried out using both cyhalothrin and lambda-cyhalothrin. No acute toxicity studies were submitted for the end-use product, Saber Insecticide Ear Tags, and it was requested that the acute toxicity data from the TGAI be used for labelling purposes.

At the time of the original review, it was determined that there were sufficient data to demonstrate that the pharmacokinetics, metabolism and toxicity of cyhalothrin and lambda-cyhalothrin are similar. In short-term (90-day) studies in rats with both compounds, there was no difference in target organs or effect levels. Although clinical signs of toxicity were observed at lower dose levels in dogs that received lambda-cyhalothrin for 52 weeks, compared with dogs that received cyhalothrin for 26 weeks, the pattern of toxicity was similar for both compounds. Therefore, it was determined that the results obtained in the chronic toxicity/oncogenicity, teratology, and reproductive studies in the rat with cyhalothrin may be used to assess the toxicity of lambda-cyhalothrin.

A study conducted to compare the absorption, metabolism and excretion of lambda-cyhalothrin and cyhalothrin in the rat demonstrated that approximately 25 and 65% of a single oral dose of both chemicals was excreted in the urine and feces, respectively, within 72 hours. Levels of radioactivity in the tissues were similar, fat being the tissue with the highest concentration. Major metabolites were similar with both lambda-cyhalothrin and cyhalothrin, and included cyclopropylcarboxylic acid and its glucuronide conjugate, 3-phenoxybenzoic acid as well as 3,4'-hydroxyphenoxybenzoic acid and its sulphate conjugate.

Lambda-cyhalothrin is highly acutely toxic via the oral route of exposure in rats and mice. It is moderately acutely toxic to rats via both the dermal and inhalation routes of exposure. Lambda-cyhalothrin is mildly irritating to the eyes and not irritating to the skin of rabbits. The results of a sensitization study were equivocal, but Charge 100 EC, a formulation containing 100 g/L lambda-cyhalothrin, was a skin irritant and a sensitizer. In general, synthetic pyrethroids with similar chemical structures to lambda-cyhalothrin (i.e., cypermethrin, deltamethrin, etc.) are considered to be sensitizers. In a 21-day dermal study in rabbits with cyhalothrin only, skin irritation was the only effect observed at a limit dose of 1000 mg/kg bw/day.

In all the acute oral, dermal and inhalation studies, the overt signs of toxicity were characteristic of neurotoxic effects associated with the synthetic pyrethroids. However, no gross pathological lesions of the nervous tissues were observed.

In a subchronic (90-day) feeding study in rats with lambda-cyhalothrin, adaptive liver changes were observed at a dose of 12.5 mg/kg bw/day (no observable adverse effect level [NOAEL] of 2.5 mg/kg bw/day). In a one-year study in dogs, clinical signs that may indicate neurotoxicity (subdued behaviour, salivation, muscle tremors, severe ataxia and convulsions) were observed at the highest dose of 3.5 mg/kg bw/day (NOAEL = 0.5 mg/kg bw/day) without any corresponding neuropathology. This indicates that the dog is a more sensitive species than the rat to the toxic effects of lambda-cyhalothrin.

In long-term rodent studies, technical grade cyhalothrin was not oncogenic up to the highest dose tested in the rat or the mouse. The NOAEL in mice was 2 mg/kg bw/day, based on clinical signs in males (pilo-erection and aggressive behaviour) as well as increases in aspartate aminotransferase (AST)—both sexes and alanine aminotransferase (ALT)—females at the next highest dose. The NOAEL in rats was 2.5 mg/kg bw/day, based on a slight increase in mortality (males), decreases in body-weight gain (both sexes), alterations in clinical chemistry parameters, increased relative liver weight (both sexes) and increased absolute and relative adrenal weight (females). Lambda-cyhalothrin and cyhalothrin were both negative in a battery of genotoxicity studies (in vitro and in vivo).

In a three-generation reproduction study with cyhalothrin in rats, the NOAEL for both maternal and offspring toxicity was 0.6 mg/kg bw/day, based on decreased body weights in the dams and pups (during lactation) observed at the next highest dose (1.7 mg/kg bw/day). There was no indication of increased sensitivity of the young to exposure to lambda-cyhalothrin.

In teratology studies with cyhalothrin in rats and rabbits, no developmental effects were observed in either species. The maternal NOAEL in rats was 10 mg/kg bw/day, based on decreased body-weight gain and clinical signs of neurotoxicity observed in dams (lowest observed adverse effect level [LOAEL] = 15 mg/kg bw/day). The signs of neurotoxicity were observed in two animals between days 8-10 and days 12-18. The NOAEL for developmental effects was 15 mg/kg bw/day, the highest dose tested. No significant effects were observed in rabbits, with a NOAEL for maternal and developmental effects of 30 mg/kg bw/day. There was no indication of any increased sensitivity of the young to exposure to cyhalothrin.

In an acute neurotoxicity study conducted with lambda-cyhalothrin in rats, the NOAEL was 2.5 mg/kg bw, based on increased breathing rate observed in 5 males on day 2 and in 5 females on day 1 at the next highest dose (10 mg/kg bw). Clinical signs indicative of neurotoxicity (decreased activity, ataxia, reduced stability, salivation, piloerection, tiptoe gait, upward curvature of the spine, urinary incontinence and/or tremors) were observed in animals from both sexes at the highest dose (35 mg/kg) approximately 7 hours postadministration. Clinical signs of neurotoxicity, including decreased activity, ataxia, increased breathing rate, reduced stability and shaking, were also observed in some animals from either sex on days 2 and 3. All clinical signs were reversible by day 5 of the study. In addition, landing foot splay measurements were statistically significantly reduced on day 1 for males dosed with 35 mg/kg bw lambda-cyhalothrin. There were no corresponding alterations in brain weight, or gross and histologic neuropathology noted in any of the animals.

In a subchronic neurotoxicity study in rats, the NOAEL was 4.6/5.2 mg/kg bw/day (males/females, respectively) based on a decrease in body weight throughout the study period observed in males exposed to the next highest dose level (11.4/12.5 mg/kg bw/day for males/females, respectively). A decrease in food consumption was also observed at this dose level in both sexes for the first half of the study period. There were no treatment-related neuropathological effects observed at any dose level, in either sex.

No evidence for delayed neurotoxicity of cyhalothrin was observed in hens.

There is no evidence in the database to suggest lambda-cyhalothrin has any adverse effects on the endocrine or immune systems.

In both acute (rats and mice) and subchronic (dogs) toxicity studies, the primary endpoint of concern for lambda-cyhalothrin is clinical signs of neurotoxicity, characteristic of the neurotoxic effects associated with the synthetic pyrethroids. In addition, a teratology study in rats resulted in clinical signs of neurotoxicity (uncontrolled limb movements) observed in two dams. No corresponding neuropathology was observed, however, in the database.

Pyrethroid-induced paraesthesia (including symptoms of tingling, itching, numbness or a sensation of burning) is frequently seen after dermal exposure to pyrethroids in occupational settings. While large differences exist in individual susceptibility to paraesthesia, it can occur at doses lower than those causing central or system toxicity, and occurs as a result of a direct effect on intracutaneous nerve endings (Wilkes)[1]. In a dermal absorption study, lambda-cyhalothrin dermally applied to the backs of human volunteers resulted in symptoms of paraesthesia.

3.2 Determination of acceptable daily intake (ADI)

The acceptable daily intake is based on the NOAEL of 0.5 mg/kg bw/day from the 52-week dog study, with an uncertainty factor of 100×. The ADI is therefore 0.005 mg/kg bw/day. Effects observed at the LOAEL in this study included severe ataxia, convulsions, salivation, muscle tremors, auditory hyperaesthesia, subdued behaviour, vomiting, diarrhoea, decreased food consumption, decreased testes weight and slightly increased liver weights. The synthetic pyrethroid class of insecticides will be re-evaluated in the near future, at which time the ADI will be reassessed. A developmental neurotoxicity study will also be required in the future, based on the mode of action of the chemical.

---

1 Wilkes, Martin F., (2000); "Pyrethroid-Induced Paresthesia - A Central or Local Toxic Effect?" *Clinical Toxicology*, 38(2).

3.3 Acute reference dose (ARfD)

The acute reference dose (ARfD) for lambda-cyhalothrin is 0.025 mg/kg bw, based on the NOAEL of 2.5 mg/kg bw from the acute neurotoxicity study in rats, and an uncertainty factor of 100× (10× for intraspecies variation and 10× for interspecies variation).

3.4 Toxicological endpoint selection—occupational and bystander risk assessment

The potential route of exposure to the active ingredient is limited to direct dermal contact. Exposure would occur once a year.

The registrant submitted a request to waive the acute toxicity data required for this end-use product on the basis that the Saber Insecticide Ear Tag consists of 1.29 g of lambda-cyhalothrin contained within an inert PVC matrix, and therefore, the only ingredient released is lambda-cyhalothrin. The toxicity data for the technical material (PCP No. 24567) have been used to support this registration.

Lambda-cyhalothrin is highly acutely toxic via the oral route of exposure in rats (lethal dose 50% [LD_{50}] of 79 and 56 mg/kg in males and females, respectively). It is moderately acutely toxic to rats via the dermal route of exposure (LD_{50} of 632 and 696 mg/kg in males and females, respectively). It is classified as a mild eye irritant in rabbits and is not irritating to rabbit skin. It is considered to be a potential skin sensitizer.

Although the technical material shows high acute oral toxicity, this route of exposure is not relevant for this agricultural-use pattern. For this reason, the acute dermal toxicity data are the most relevant data. These data were used in making labelling recommendations.

3.5 Impact on human and animal health arising from exposure to the active substance or to its impurities

3.5.1 Operator exposure assessment

A typical farmer would take 7 hours, once a year, to tag all animals in an average herd of 83 animals. The exposure is therefore considered to be acute in duration. The vapour pressure of the product is low (1.5×10^{-9} mm Hg); therefore, inhalation exposure would be negligible. The use of chemical resistant gloves should mitigate the potential dermal exposure. A quantitative risk assessment was not conducted.

3.5.2 Bystanders

Since the ear tags are slow release generators and are used only in agricultural application, bystander exposure will be negligible.

3.5.3 Workers

Postapplication exposure to the active ingredient is limited to the handling time during removal of the spent ear tags. The spent ear tags would typically contain very low concentrations of residual active ingredient. Potential exposure to the residual active ingredient should be minimized by wearing chemical resistant gloves when removing the used ear tags.

4.0 Residues

4.1 Residue summary

Nature of the residue in animals

The ruminant metabolism studies indicated that lambda-cyhalothrin was rapidly excreted, primarily as the unchanged parent compound. The parent compound was the predominant residue in muscle, fat, milk and egg yolks. In the liver and kidney, lambda-cyhalothrin was extensively metabolized to CPA (1RS-3-(ZE-2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-enyl)-2,2-dimethylcyclopropane carboxylic acid), HO-CPA (3-(Z-2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-enyl)-2- hydroxymethyl-2-methylcyclo-propanecarboxylic acid), 3-PBA (3-phenoxybenzoic acid) and 4'OH-3-PBA (3-(4'hydroxy)-phenoxybenzoic acid), suggesting that the parent undergoes hydrolysis of the ester linkage, followed by hydroxylation and conjugation of the cyclopropyl/benzyl moieties. While these metabolites represented the majority of the extractable residues in the tissues, based on the proposed Canadian-use patterns for lambda-cyhalothrin (oral exposure to treated feed and external exposure to ear tags), these residues are unlikely to be measurable. Therefore, these metabolites have not been included in the definition of the ROC. The epimer R157836 was identified as an impurity of the TGAI, accounting for approximately 10% of lambda-cyhalothrin. Accordingly, the ROC was defined as lambda-cyhalothrin and its epimer R157836. The metabolism of lambda-cyhalothrin in animals is adequately understood.

Method of residue analysis of food of animal origin

The GC/ECD method INSECT-014-LAMBDACYHALOTHRIN was proposed for data gathering and enforcement purposes. The method LOQ was reported to be 0.05 ppm (0.018 ppm lambda-cyhalothrin and 0.031 ppm for the epimer R157836, based on a 33:62 diastereioisomeric mixture of 95% purity). This method was found to give acceptable recoveries of 74 to 102% and 75 to 107% for the analysis of lambda-cyhalothrin and the epimer R157836, respectively, in beef muscle, liver, kidney and kidney fat. The ILV demonstrated the reproducibility of the GC/ECD method INSECT-014-LAMBDACYHALOTHRIN to determine the residues of lambda-cyhalothrin and the epimer R157836 in livestock matrices.

Storage stability data—animals

Based on the freezer storage stability study of lambda-cyhalothrin in liver, kidney, muscle and fat samples and the rationale submitted to address the stability of the epimer R157836 in these animal tissues, residues of lambda-cyhalothrin and the epimer R157836 were determined to be stable in tissues stored for up to 250 days at -20°C. Since samples from the livestock residue trials (external applications) were stored for a maximum interval of 2 months, the residues of lambda-cyhalothrin and the epimer R157836 will not be adjusted to account for potential losses due to storage.

Livestock residue trials

The livestock residue trial indicated that residues of lambda-cyhalothrin in kidney, liver, muscle and fat did not exceed 0.05 ppm when animals were treated with two ear tags (each containing 10% w/w lambda-cyhalothrin) for 112 days and slaughtered immediately following removal of the tags (0-day preslaughter interval). Therefore, when beef and non-lactating dairy cattle are exposed to a single ear tag for up to four months and slaughtered immediately after removal of the ear tag (as per the proposed label), residues of lambda-cyhalothrin and the epimer R157836 in meat are not expected to exceed the current maximum residue limit (MRL) of 0.2 ppm. An MRL of 0.05 ppm is proposed for promulgation in Table II of Division 15 of the *Food and Drugs Act* and Regulations to cover the combined residues of lambda-cyhalothrin and the epimer R157836 in fat and meat by-products including liver and kidney.

Dietary risk assessment

The proposed use of Saber Insecticide Ear Tags (containing 10% w/w lambda-cyhalothrin) on beef and non-lactating dairy cattle in Canada does not pose an unacceptable chronic or acute dietary (both food and water) risk to any segment of the population, including infants, children, adults and seniors.

5.0 Fate and behaviour in the environment

Not applicable for ear tags.

6.0 Effects on non-target species

Not applicable for ear tags.

7.0 Efficacy

7.1 Effectiveness

Two field studies done in Canada to assess the control of horn fly and face fly on beef cattle by Saber Insecticide Ear Tags were submitted for review. To support these data, the applicant also submitted five studies from the United States, where ear tags containing lambda-cyhalothrin were used to control horn fly, and sometimes face fly, on cattle.

The submitted data support registration of Saber Insecticide Ear Tags for season-long control of horn fly. The submitted data also indicate Saber Insecticide Ear Tags provide adequate control of face flies for two months. The acceptable rate to control horn fly and face fly is one tag, containing 10% lambda-cyhalothrin, per animal.

7.2 Integrated pest management and the development of insecticide resistance

There is much evidence to indicate that horn flies develop resistance to insecticides administered through ear tags. Indeed, Canadian populations of horn flies were shown to be resistant to synthetic pyrethroid insecticides by 1991, six to seven years after the introduction of these compounds. Resistance has been exacerbated because most ear tagging programs use only synthetic pyrethroids and because horn flies spend almost all of their lives on cattle. Hence, the preconditions for the selection of horn fly resistance are in place. Given that resistance to pyrethroids is already present in horn fly, the label includes a resistance management statement, consistent with DIR99-06, *Voluntary Pesticide Resistance-Management Labelling Based on Target Site/Mode of Action.*

8.0 Toxic substances management policy considerations

The product does not contain any USEPA List 1 formulants or formulants known to be TSMP Track 1 substances as identified in Appendix II of DIR99-03.

Although the *n*-Octanol–water partition coefficient (K_{ow}) of lambda-cyhalothrin is greater than 5.0, indicating a potential for bioaccumulation, the product will not enter the general environment under normal use conditions. The TGAI is contained in the plastic matrix of the ear tag, which is removed after use. The label includes instructions for proper disposal of the ear tag.

9.0 Proposed regulatory decision

9.1 Proposed regulatory decision

The PMRA has carried out an assessment of available information in accordance with Section 9 of the PCP Regulations and has found it sufficient, pursuant to Section 18(*b*), to allow a determination of the safety, merit and value of the end-use product, Saber Insecticide Ear Tags, manufactured by Schering Plough Animal Healths. The Agency has concluded that the use of the end-use product, Saber Insecticide Ear Tags, in accordance with the label directions has merit and value consistent with Section 18(*c*) of the PCP Regulations and does not entail an unacceptable risk of harm pursuant to Section 18(*d*). Therefore, based on the considerations outlined above, the use of the end-use product, Saber Insecticide Ear Tags for the control of face and horn flies on beef and non-lactating dairy cattle, is proposed for full registration, pursuant to Section 13 of the PCP Regulations.

The PMRA will accept written comments on this proposal up to 45 days from the date of publication of this document to allow interested parties an opportunity to provide input into the proposed registration decision for this product.

List of abbreviations

a.i.	active ingredient
ADI	acceptable daily intake
ALT	alanine aminotransferase
ARfD	acute reference dose
AST	aspartate aminotransferase
bw	body weight
CAS	Chemical Abstract Services
CODEX	Codex Alimentarius Commission
d	day(s)
DNA	deoxyribonucleic acid
ECD	electron capture detection
GC	gas chromatography
hr	hour
ILV	independent laboratory validation
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
K_{ow}	*n*-octanol–water partition coefficient
LC_{50}	lethal concentration 50%
LD_{50}	lethal dose 50%
LOAEL	lowest observable adverse effect level
LOD	limit of detection
LOQ	limit of quantitation
MAS	maximum average score (at 24, 48 and 72 h)
MSD	mass selective detection
µg	microgram
MIS	maximum irritation score
MRL	maximum residue limit
N/A	not applicable
NOAEL	no observable adverse effect level
NZW	New Zealand white
PCP	pest control product
PMRA	Pest Management Regulatory Agency
ppm	parts per million
r	correlation coefficient
ROC	residue of concern
RSD	relative standard deviation
TGAI	technical grade active ingredient
TMP	trimethylpentane
TSMP	Toxic Substances Management Policy
USEPA	United States Environmental Protection Agency
v/v	volume/volume
w/w	weight/weight

Appendix I Summary of toxicity studies with lambda-cyhalothrin (with bridging of longer-term studies with cyhalothrin)

METABOLISM

Rate and extent of absorption and excretion: In rats, approximately 25 and 65% of a single oral dose of both cyhalothrin and lambda-cyhalothrin were excreted in the urine and feces, respectively, within 72 hours.

Distribution / target organ(s): Distribution was comparable for both cyhalothrin and lambda-cyhalothrin with fat > kidney > liver > blood.

Toxicologically significant compound(s): Major metabolites were similar for cyhalothrin and lambda-cyhalothrin. After administration of cyhalothrin, analysis indicated there was no unchanged cyhalothrin in urine or bile, and the feces contained largely unchanged cyhalothrin. Urine and bile metabolites were formed by hydrolysis of the ester bond and included cyclopropylcarboxylic acid and its glucuronide conjugate, 3-phenoxybenzoic acid, 3,4'-hydroxyphenoxybenzoic acid and its sulphate conjugate.

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/ SIGNIFICANT EFFECTS/ COMMENTS
ACUTE STUDIES: Lambda-cyhalothrin			
Oral (92.6% purity)	Rats, Alderley Park 5/sex/dose 29.7, 50.8, 62.5, 75.3, 94.1 mg/kg	LD_{50} = 54 (male, female)	**Highly toxic** — Most deaths occurred in first 24 hrs. Clinical signs included decreased activity, splayed gait, upward curvature of the spine, urinary incontinence, piloerection, salivation.
Oral (96% purity)	Rats, Alderley Park 5/sex/dose 11.3, 23, 24, 47, 102, 136, 137, 216 mg/kg	LD_{50} = 100 (male) LD_{50} = 59 (female) combined = 75 mg/kg	**Highly toxic** — Deaths occurred between days 1 and 3. Clinical signs at doses above 11.3 mg/kg included ataxia, dehydration, piloerection, signs of urinary incontinence, ungroomed appearance, upward curvature of the spine.
Oral (96.5% purity)	Mice, Alderley Park 5/sex/dose 1, 5, 25, 100 mg/kg	LD_{50} = 19.9	**Highly toxic** — Deaths occurred between days 1 and 5. Clinical signs at 25 mg/kg included piloerection, upward curvature of spine, ataxia and salivation. No signs at 100 mg/kg since deaths occurred on day 1 at this dose.
Dermal (92.6% purity)	Rats, Alderley Park 5/sex/dose 300, 600, 750, 900, 1200 mg/kg	LD_{50} = 632 (male) LD_{50} = 696 (female)	**Moderately toxic** — Deaths occurred within 2 to 3 days. Clinical signs included decreased activity, tiptoe gait, splayed gait, loss of stability, dehydration, signs of urinary incontinence, piloerection and upward curvature of spine.
Inhalation	Rats, Wistar-derived 5/sex/dose 0.015, 0.041, 0.071 mg/L	LC_{50} = 0.0648 mg/L (male, female)	**Moderately toxic** — Time of deaths was not stated. Clinical signs included red nasal discharge, chromodacryorrhea, subdued or agitated behaviour, hunched posture, piloerection, abnormal respiratory noise, tiptoe gait, reduced righting reflex.

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/ SIGNIFICANT EFFECTS/ COMMENTS
Eye irritation	Rabbits, New Zealand White (NZW) (6 males) 100 mg test material	maximum average score (MAS) = 3.8 maximum irritation score (MIS) = 11.3	**Mildly irritating** — All scores were not zero by day 3
Primary skin irritation	Rabbits, NZW(6 females) 500 mg test material	MAS = 0 MIS = 1 (1hr)	**Non-irritating**
Skin sensitization (maximiza-tion test)	Guinea pigs, Hartley albino (males; 20 test animals, 10 controls)	Potential skin sensitizer	**Potential skin sensitizer**
SHORT-TERM TOXICITY: Lambda-cyhalothrin			
90-day dietary	Rats, Alpk/AP Wistar 20/sex/dose 0, 10, 50, 250 ppm (0, 0.5, 2.5, 12.5 mg/kg bw/day)	NOAEL = 2.5 mg/kg bw/day LOAEL = 12.5 mg/kg bw/day	**2.5 mg/kg and above** —↑ hepatic aminopyrine-N-demethylase activity and ↑ relative liver weights (considered adaptive responses) **12.5 mg/kg** — ↓ bw gain and food consumption.
52-week oral (in corn oil via gelatin capsules)	Dogs, Beagle 6/sex/dose 0, 0.1, 0.5, 3.5 mg/kg bw/day	NOAEL = 0.5 mg/kg bw/day LOAEL = 3.5 mg/kg bw/day	**0.5 mg/kg** — slight increases in incidence of subdued behaviour and fluid feces **3.5 mg/kg** — severe ataxia, convulsions, salivation, muscle tremors, auditory hyperaesthesia, subdued behaviour, vomiting, diarrhoea; ↓ food consumption; ↓ testes weight and slightly ↑ liver weights
SHORT-TERM TOXICITY: Cyhalothrin			
90-day dietary	Rats, Alpk/AP Wistar derived 20/sex/dose 0, 10, 50, 250 ppm (0, 0.5, 2.5, 12.5 mg/kg bw/day)	NOAEL= 2.5 mg/kg bw/day LOAEL= 12.5 mg/kg bw/day	**2.5 mg/kg** — ↓ in plasma triglycerides, ↑ hepatic aminopyrine-N-demethylase, mild proliferation of smooth endoplasmic reticulum (considered non-adverse responses) **12.5 mg/kg** — ↓ bw gain in males
21-day dermal	Rabbits, NZW 5/sex/dose 10, 100, 1000 mg/kg bw/day	NOAEL (systemic effects) = 1000 mg/kg bw/day	**1000 mg/kg** — increased incidence of erythema and edema compared to controls; no systemic toxicity

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/ SIGNIFICANT EFFECTS/ COMMENTS
26-week oral (in corn oil via gelatin capsule)	Dogs, Beagle 6/sex/dose 0, 1, 2.5, 10 mg/kg bw/day	NOAEL not determined	**1 mg/kg and above** — ↑ incidence of diarrhoea (dose-dependent) **2.5 mg/kg and above** — ↓serum albumin **10 mg/kg** — vomiting, unsteadiness, lack of coordination and excessive salivation
CHRONIC TOXICITY/ONCOGENICITY: Cyhalothrin			
2-yr dietary	Mice, Charles River 52/sex/dose 0, 20, 100, 500 ppm (0, 2, 10, 50 mg/kg bw/day) Four additional satellite groups of 12/sex/dose were sacrificed after 12 months	NOAEL = 2 mg/kg bw/day LOAEL = 10 mg/kg bw/day	**10 mg/kg** — piloerection and aggressive behaviour (males); ↑ AST (males, females), ↑ ALT (females). **50 mg/kg** — piloerection and aggressive behaviour (males), hunched posture (males, females), slightly ↑ mortality (males), ↓bw gain (males), ↑ AST and ALT in plasma (males, females), ↓ cholesterol (females), ↓ total plasma protein and globulin (males) **Not oncogenic**
2-yr dietary	Rats, Alpk/AP, Wistar derived 62/sex/dose 0, 10, 50, 250 ppm (0, 0.5, 2.5, 12.5 mg/kg bw/day) Satellite groups of 10/sex/dose sacrificed at 12 months	NOAEL = 2.5 mg/kg bw/day LOAEL = 12.5 mg/kg bw/day	**2.5 mg/kg** — ↓ bw gains (males), ↓ total protein (females), ↓ plasma cholesterol (males), ↓ relative adrenal weight (all considered non-adverse) **12.5 mg/kg** — slight ↑ mortality (males), ↓ bw (males, females), ↑ plasma AST (females), ↑ total protein (females), ↑ plasma cholesterol (males), ↑ triglycerides (males, females), ↓ urine volume (males, females), ↑ relative liver weight (males, females), ↑ absolute and relative adrenal weight (females) **Not oncogenic**

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/ SIGNIFICANT EFFECTS/ COMMENTS
REPRODUCTIVE / DEVELOPMENTAL TOXICITY: Cyhalothrin			
3-generation reproduction, dietary	Rat, Alpk AP Wistar derived; 30♀/dose 0, 10, 30, 100 ppm (0, 0.6, 1.7, 5.5 mg/kg bw/day)	NOAEL (maternal) = 0.6 mg/kg bw/day LOAEL (maternal) = 1.7 mg/kg bw/day NOAEL (offspring) = 0.6 mg/kg bw/day LOAEL (offspring) =1.7 mg/kg bw/day	**1.7 mg/kg and above** — ↓ bw gain in dams (10-15%) and pups (during lactation period) **5.5 mg/kg** — slight ↓ in pup viability during lactation
Teratogenicity, oral gavage	Rats, CD 24 females/dose 0, 5, 10, 15 mg/kg bw/day during days 6 to 15 of gestation.	NOAEL (maternal) = 10 mg/kg bw/day LOAEL (maternal) = 15 mg/kg bw/day NOAEL (developmental) = 15 mg/kg bw/day	**Maternal toxicity** **15 mg/kg** — ↓ bw gain, uncoordinated limb movements **No evidence of teratogenicity**
Teratogenicity, oral gavage	Rabbits, NZW 18-22 females/dose 0, 3, 10, 30 mg/kg bw/day during days 6 to 18 of gestation	NOAEL (maternal) = 30 mg/kg bw/day NOAEL (developmental) = 30 mg/kg bw/day	No significant effects on dams or fetuses were observed. **No evidence of teratogenicity**
NEUROTOXICITY: Lambda-cyhalothrin and cyhalothrin			
Acute neurotoxicity (lambda-cyhalothrin)	Rats, Alpk:AP$_f$SD 10/sex/dose 0, 2.5, 10, 35 mg/kg bw	NOAEL = 2.5 mg/kg bw LOAEL = 10 mg/kg bw	**10 mg/kg** — increased breathing rate in 5 males on day 2 and 5 females on day 1 **35 mg/kg** — Clinical signs indicative of neurotoxicity (decreased activity, ataxia, reduced stability, salivation, piloerection, tiptoe gait, upward curvature of the spine, urinary incontinence, and/or tremors) were observed in both sexes approximately 7 hours postdose. Signs were observed in some animals from either sex on days 2 and 3. All signs were reversible by day 5. Reduced landing foot splay measurements on day 1 for males.

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/ SIGNIFICANT EFFECTS/ COMMENTS
Subchronic neurotoxicity (lambda-cyhalothrin)	Rats, Alpk:APfSD 12/sex/dose 25, 60, 150 ppm in diet (2.0, 4.6, 11.4 mg/kg bw/day in males, and 2.2, 5.2, 12.5 mg/kg bw/day in females)	NOAEL = 4.6/5.2 mg/kg bw/day (male/female) LOAEL = 11.4/12.5 mg/kg bw/day (male/female)	**11.4/12.5 mg/kg bw/day** — Decreased bw in males throughout the study period. Decreased food consumption in males and females for first half of the study.
Delayed neurotoxicity (cyhalothrin)	Hens, 10/dose Dosed singly at 0, 2 500, 5 000, 10 000 mg/kg bw then observed for 21 days 10 positive controls received tri-ortho cresyl phosphate at 500 mg/kg bw	N/A	**5000 mg/kg and above** — treatment-related decreases in bw No signs of neurotoxicity or histopathological changes in the spinal cord observed in any cyhalothrin-treated animals. Positive control animals developed ataxia and exhibited histopathological changes in the spinal cord.
Dermal absorption (cyhalothrin)	Human subjects (5) Single dermal dose of 20 mg/800 cm^2 applied to backs	N/A	All subjects reported symptoms of paraesthesia, including mild to moderate tingling sensation and mild itchiness and in some cases a warm feeling over the back. Mild irritation was noted in one subject over the whole back.

GENOTOXICITY: Lambda-cyhalothrin

STUDY	SPECIES/STRAIN OR CELL TYPE AND CONCENTRATIONS/DOSES EMPLOYED	RESULTS
Reverse mutation in bacteria	*Salmonella typhimurium*, TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100. 1.6, 8.0, 40, 200, 1000, 5000 µg/plate ± S9 enzyme	Negative
In vitro chromosomal aberration	Human blood lymphocytes 100, 500, 1000 µg/mL ± S9 enzyme	Negative
In vitro unscheduled DNA synthesis	HeLa cells 1, 10, 100, 1000 µg/mL ± S9 enzyme	Negative
In vivo erythrocyte micronucleus assay	Mice (males, females, C57BL/6J), bone marrow 0, 22, 35 mg/kg bw/day	Negative

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/ SIGNIFICANT EFFECTS/ COMMENTS
GENOTOXICITY: Cyhalothrin			
Reverse mutation in bacteria	*Salmonella typhimurium*, TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100 4, 20, 100, 500, 2500 µg/plate ± S9 enzyme		Negative
In vivo chromosomal aberration	Male rats, bone marrow sampled at 6 and 24 hrs after treatment 1 or 5 consecutive oral dose of 0, 1.5, 7.5 mg/kg bw		Negative
In vivo dominant lethal assay	Male mouse (CD-1) 5 consecutive daily oral (gavage) doses of 0, 1, 5 or 10 mg/kg bw		Negative
ARfD: The ARfD is 0.025 mg/kg bw, based on the NOAEL of 2.5 mg/kg bw from the acute neurotoxicity study in rats and an uncertainty factor of 100× (10× for intraspecies variation and 10× for interspecies variation).			
ADI: The ADI is 0.005 mg/kg bw/day, based on the NOAEL of 0.5 mg/kg bw/day from the 52-week dietary dog study and an uncertainty factor of 100× (10× for interspecies extrapolation and 10× for intraspecies extrapolation). Further, the synthetic pyrethroid class of insecticides be re-evaluated in the near future, at which time the ADI will be reassessed.			

Appendix II Residues

Table 1 Integrated food residue chemistry summary

DIRECTIONS FOR USE OF LAMBDA-CYHALOTHRIN ON BEEF AND NON-LACTATING DAIRY CATTLE					
Trade name	Application timing, type and equipment	Application rate (g a.i./tag)	Max. number of applications per season	Preslaughter interval (days)	Use directions and limitations
Saber Insecticide Ear Tag	Use when flies are present. Controls horn fly for the season and face fly for up to two months.	0.95	1 tag/animal	0	Use on beef and non-lactating cattle only. Remove at the end of fly season or before slaughter.

PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES	
Water solubility at 20°C (mg/L)	0.005
Solvent solubility at 20°C (g/L)	Methanol > 500 Acetone > 500 Dichloromethane > 500 Toluene > 500 Ethyl acetate > 500 Hexane > 500
n-Octanol–water partition coefficient (Log K_{ow}) at 20°C	Log K_{ow} = 7
Dissociation constant	pKa > 9, hydrolysis prevents measurement
Vapour pressure	2×10^{-4} mPa at 20 (estimated) 2×10^{-1} mPa at 60 (interpolated)
Relative density at 25°C (g/mL)	1.33
Melting point (°C)	49.2

ANALYTICAL METHODOLOGY	
Parameters	**Animal matrices**
Method ID	**INSECT-014-LAMBDACYHALOTHRIN**
Type	Data gathering and enforcement
Analytes	Lambda-cyhalothrin and the epimer R157836
Instrumentation	Gas chromatograph with electron capture detection (GC/ECD)
LOQ	0.018 ppm (lambda-cyhalothrin) and 0.031 ppm (R157836)
Standard	An analytical standard (95% purity) prepared in trimethylpentane (TMP) and containing lambda-cyhalothrin and the epimer R157836 in a 33:62 composition was used for method validation. An internal standard (R171544) was used as a retention time marker surrogate and eluted separately from the analytes of interest.
ILV	Independent laboratory validation [ILV], report XEN02-20, was conducted to verify the reliability and reproducibility of method INSECT-014-LAMBDACYHALOTHRIN for the determination of residues of lambda-cyhalothrin and the epimer R157836 in bovine tissues. The recoveries obtained are indicative that method INSECT-014-LAMBDACYHALOTHRIN is reproducible.
Extraction/clean-up	acetonitrile:water (85:15, v:v) and freezing overnight to extract out lipids/Revised Mills Column Clean-up Procedure
Multiresidue method	There is no information on file indicating that lambda-cyhalothrin and the epimer R157836 have been subjected to a recognized multiresidue method (CFIA or USFDA PAM Vol. I).

NATURE OF THE RESIDUE IN LAYING HEN			
Species	Dose level	Length of dosing (d)	Sacrifice
Hen	10.8 ppm ^{14}C-cyclopropyl-lambda-cyhalothrin	14	24 hours after last dose
	10.0 ppm ^{14}C-benzyl-cypermethrin (Note: the alcohol moiety of cypermethrin is identical to that of lambda-cyhalothrin)	14	4 hours after last dose

^{14}C-cyclopropyl-lambda-cyhalothrin was rapidly eliminated. At termination, 98-100% of the administered dose was excreta-related. Lambda-cyhalothrin residues in egg yolk peaked on day 7, at a maximum of 0.32 ppm. Residues in egg white never exceeded 0.01 ppm. ^{14}C-residues were highest in liver (0.60 ppm), followed by fat (0.46 ppm) and muscle (0.01 ppm).

^{14}C-benzyl labelled cypermethrin was rapidly eliminated. Four hours following the final dose, 91-99.5% of the administered dose was excreta-related. Residues of cypermethrin in egg yolk peaked on day 9, at a maximum of 0.19 ppm. Residues in egg white never exceeded 0.01 ppm. ^{14}C-residues were highest in liver (0.41 ppm), followed by fat (0.11 ppm) and muscle (0.025 ppm).

Radiolabel position	^{14}C-cyclopropyl-lambda-cyhalothrin		^{14}C-benzyl labelled cypermethrin	
Metabolites identified	**Major metabolites (> 10% TRRs)**	**Minor metabolites (< 10% TRRs)**	**Major metabolites (> 10% TRRs)**	**Minor metabolites (< 10% TRRs)**
Egg whites	not further analysed	not further analysed	not further analysed	not further analysed
Egg yolks	lambda-cyhalothrin (61% of the TRRs)	unidentified metabolite (7% of the TRRs), polar compounds (1% of the TRRs), hexane soluble radioactivity (9% of the TRRs)	cypermethrin (33% of the TRRs), hexane soluble radioactivity (66% of the TRRs)	3-PBA (2% of the TRRs)
Muscle	not further analysed	not further analysed	not further analysed	not further analysed
Fat	lambda-cyhalothrin (80% of the TRRs)	unidentified metabolite (9% of the TRRs), polar compounds (3% of the TRRs), water soluble radioactivity remaining after acid hydrolysis (1% of TRR)	cypermethrin (56-59% of the TRRs)	
Liver	CPA (51% of the TRRs), HO-CPA (10% of the TRRs)	unidentified metabolites (11% of the TRRs; each less than 10% of the TRRs), polar compounds (8% of the TRRs)	cypermethrin (16% of the TRRs)	3-PBA (up to 5% of the TRRs) 4'OH-3-PBA (less than 4% of the TRRs)

NATURE OF THE RESIDUE IN LACTATING GOAT			
Species	Dose level	Length of dosing (d)	Sacrifice
Lactating goat	10.8 ppm	7	16 hours after last dose

^{14}C-cyclopropyl-lambda-cyhalothrin was rapidly eliminated. At termination, approximately 71% of the administered dose was excreta-related (42% in urine and 29% in faeces). Residues in milk increased the first few days following dosing, reaching a peak level on the fifth day (0.27 ppm), and decreasing thereafter. ^{14}C-residues were highest in fat (0.44 ppm), followed by liver (0.34 ppm), kidney (0.20 ppm) and muscle (0.028 ppm).

Metabolites identified	**Major metabolites (> 10% TRRs)**	**Minor metabolites (< 10% TRRs)**
Radiolabel position	**^{14}C-cyclopropyl-lambda-cyhalothrin**	
Milk	lambda-cyhalothrin (99% of the TRRs)	
Muscle	lambda-cyhalothrin (94% of the TRRs)	
Fat	lambda-cyhalothrin (89% of the TRRs)	4 unidentified metabolites (10% of the TRRs)
Liver	CPA (mainly free, but some conjugated: 22% of the TRRs), HO-CPA (free and conjugated; up to 15% of the TRRs), water soluble radioactivity remaining after acid hydrolysis (25% of the TRRs)	lambda-cyhalothrin (6% of the TRRs), 5 characterized compounds (2% of the TRRs), unidentified organosoluble polar compounds (total of 12% of the TRRs)
Kidney	CPA (up to 58% of the TRRs; largely conjugated), water soluble radioactivity remaining after acid hydrolysis (11% of the TRRs)	lambda-cyhalothrin (2% of the TRRs), HO-CPA (free and conjugated; up to 7% of the TRRs), unidentified organosoluble polar compounds (up to 6% of the TRRs)

NATURE OF THE RESIDUE IN LACTATING COW (ORAL)			
Species	Dose level	Length of dosing (d)	Sacrifice
Lactating cow	10.8 ppm ^{14}C-benzyl-cypermethrin (Note: the alcohol moiety of cypermethrin is identical to that of lambda-cyhalothrin)	7	16 hours after last dose

^{14}C-benzyl-cypermethrin was rapidly eliminated. At termination, approximately 90% of the administered dose was excreta-related (46% in urine and 44% in faeces). Residues in milk increased the first few days following dosing, reaching a peak level on the seventh day (0.03 ppm), and decreasing thereafter. ^{14}C-residues were highest in liver (0.21 ppm), followed by kidney (0.11 ppm), fat (0.08 ppm) and muscle (0.01 ppm).

Metabolites identified	**Major metabolites (> 10% TRRs)**	**Minor metabolites (< 10% TRRs)**
Radiolabel position	**^{14}C-benzyl-cypermethrin**	
Milk	cypermethrin (90% of the TRRs)	
Muscle	not further analysed	not further analysed
Fat	cypermethrin (up to 80% of the TRRs)	2 unidentified metabolites (up to 10% of the TRRs)

Liver	3-PBA (56% of the TRRs), 4'OH-3-PBA (16% of the TRRs)	cypermethrin (0.5% of the TRRs), 3 unidentified metabolites (10% of the TRRs), polar compounds (5% of the TRRs), water soluble radioactivity (5% of the TRRs)
Kidney	3-PBA (59% of the TRRs), polar compounds (16% of the TRRs)	cypermethrin (0.7% of the TRRs), 4'OH-3-PBA (4% of the TRRs), unidentified metabolites (4% of the TRRs), polar compounds (16% of the TRRs), water soluble radioactivity (9% of the TRRs)

NATURE OF THE RESIDUE IN LACTATING COW (DERMAL)			
Species	Dose level	Length of dosing (d)	Sacrifice
Lactating Jersey cattle	0.36 mg ai/kg bw or 0.41 mg ai/kg bw	3	24 hours after final application
Excreta was not collected. Milk samples were collected twice daily until slaughter. Residues in milk increased during the study, reaching a maximum on the morning prior to slaughter. The radioactivity was largely, but not entirely, located in the butter prepared from the milk.			

Metabolites identified	**Major metabolites (> 10% TRRs)**	**Minor metabolites (< 10% TRRs)**
Radiolabel position	**^{14}C-acid labelled lambda-cyhalothrin**	
Milk	lambda-cyhalothrin (92-100% of the TRRs)	
Muscle	lambda-cyhalothrin (% TRR not reported)	
Fat	lambda-cyhalothrin (85-92% of the TRRs)	up to 3 unidentified metabolites (each consisting less than 10% of the TRRs)
Liver	CPA (free and conjugated; 19% of the TRRs), HO-CPA (free and conjugated; 12% of the TRRs)	lambda-cyhalothrin (10% of the TRRs), unidentified metabolites (none accounting for more than 10% of the TRRs)
Kidney	lambda-cyhalothrin (37% of the TRRs), CPA (free and conjugated; 23% of the TRRs)	HO-CPA (5% of the TRRs), unassigned residues consisting of several metabolites (none comprising more than 8.5% of the TRRs)

LIVESTOCK RESIDUE TRIALS (EXTERNAL APPLICATION)						
Lambda-cyhalothrin residues (ppm) in bovine tissue samples following exposure to two Saber Insecticide Ear Tags (containing 10% w/w lambda-cyhalothrin); 0-day preslaughter interval						
	Days post-treatment					
Tissue	7	14	28	56	112	Control
Hair	18	20	7.9	8.7	1.5	< 0.05
Omental fat	0.07	0.05	0.067	0.054	< 0.05	< 0.05
Perirenal fat	0.059	0.05	0.066	0.068	< 0.05	< 0.05
Liver	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
Kidney	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
Muscle	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

Table 2 Food residue chemistry overview of metabolism studies and risk assessment

ANIMAL STUDIES		
ANIMALS	**Poultry**	**Ruminant**
ROC FOR ENFORCEMENT	N/A	lambda-cyhalothrin and the epimer R157836
ROC FOR RISK ASSESSMENT	N/A	lambda-cyhalothrin and the epimer R157836
METABOLIC PROFILE IN ANIMALS	N/A	The metabolism consisted of cleavage of the ester linkage followed by hydroxylation and conjugation.
FAT SOLUBLE RESIDUE	N/A	lambda-cyhalothrin and the epimer R157836
DIETARY RISK FROM FOOD AND WATER		
The proposed use of the Saber Insecticide Ear Tags (containing 10% w/w lambda-cyhalothrin) on beef and non-lactating dairy cattle in Canada does not pose an unacceptable chronic or acute dietary (both food and water) risk to any segment of the population, including infants, children, adults and seniors.		

Table of Contents

1.0 The active substance, its properties and uses 1
- 1.1 Identity of the active substance and impurities 1
- 1.2 Physical and chemical properties of active substances and end-use product 2
- 1.3 Details of uses 2

2.0 Methods of analysis 3
- 2.1 Methods for analysis of the active substance as manufactured 3
- 2.2 Method for formulation analysis 3
- 2.3 Methods for residue analysis 3
  - 2.3.1 Multiresidue methods for residue analysis 3
  - 2.3.2 Methods for residue analysis of plants and plant products 3
  - 2.3.3 Methods for residue analysis of food of animal origin 3

3.0 Impact on human and animal health 4
- 3.1 Integrated toxicological summary 4
- 3.2 Determination of acceptable daily intake (ADI) 7
- 3.3 Acute reference dose (ARfD) 8
- 3.4 Toxicological endpoint selection—occupational and bystander risk assessment 8
- 3.5 Impact on human and animal health arising from exposure to the active substance or to its impurities 8
  - 3.5.1 Operator exposure assessment 8
  - 3.5.2 Bystanders 8
  - 3.5.3 Workers 9

4.0 Residues 9
- 4.1 Residue summary 9

5.0 Fate and behaviour in the environment 10

6.0 Effects on non-target species 10

7.0 Efficacy 11
- 7.1 Effectiveness 11
- 7.2 Integrated pest management and the development of insecticide resistance 11

8.0 Toxic substances management policy considerations 11

9.0 Proposed regulatory decision 12
- 9.1 Proposed regulatory decision 12

List of abbreviations 13

Appendix I Summary of toxicity studies with lambda-cyhalothrin (with bridging of longer-term studies with cyhalothrin) 15

Appendix II Residues 21
Table 1 Integrated food residue chemistry summary 21
Table 2 Food residue chemistry overview of metabolism studies and risk assessment 26

Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Pest Management Regulatory Agency

Projet de décision réglementaire

PRDD2004-02

Lambda-cyhalothrine
Insecticide Saber administré par étiquette d'oreille

La préparation commerciale, l'insecticide Saber administré par étiquette d'oreille, qui contient 10 % poids/poids (p/p) de lambda-cyhalothrine et qui est employée pour lutter contre la mouche des cornes et la mouche faciale sur les bovins de boucherie et les vaches laitières qui ne sont pas en lactation, fait l'objet d'une demande d'homologation en vertu de l'article 13 du *Règlement sur les produits antiparasitaires* (RPA).

Ce projet de décision réglementaire (PRDD) présente un sommaire des données examinées et les raisons à l'origine du projet d'homologation complète de ce produit. L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) acceptera les commentaires écrits relatifs à cette proposition jusqu'à 45 jours après la date de publication du présent document. Veuillez envoyer vos commentaires à la coordonnatrice des publications à l'adresse ci-dessous.

(also available in English)

Le 1 avril 2004

Ce document est publié par la Division des nouvelles stratégies et des affaires réglementaires, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec la :

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6605C
2720, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

ISBN : 0-662-76510-9 (0-662-76511-7)
Numéro de catalogue : H113-9/2004-2F (H113-9/2004-2F-PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2004

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, enregistrement sur support magnétique, reproduction électronique, mécanique, ou par photocopie, ou autre, ou de l'emmagasiner dans un système de recouvrement, sans l'autorisation écrite préalable du Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Avant-propos

L'ARLA a examiné la demande de conversion de l'homologation temporaire en une homologation complète de la préparation commerciale, l'insecticide Saber administré par étiquette d'oreille, qui renferme la matière active lambda-cyhalothrine, un insecticide mis au point par Schering Plough Animal Health conçu pour lutter contre la mouche des cornes et la mouche faciale sur les bovins de boucherie et les vaches laitières qui ne sont pas en lactation.

L'ARLA de Santé Canada, avait accordé antérieurement une homologation temporaire (note réglementaire REG2001-04) pour ce produit, assortie de la condition que Schering Plough Animal Health fournisse les données suivantes sur la chimie des résidus dans ou sur les aliments : une méthode de vérification réglementaire valide permettant de déceler les résidus de lambda-cyhalothrine et de son épimère R157836 dans les tissus animaux, des études sur la stabilité à la congélation de l'épimère R157836 dans les tissus animaux ainsi que des études supplémentaires sur les résidus chez les animaux d'élevage confirmant la faible concentration de la lambda-cyhalothrine et de son épimère R157836 dans les tissus de bovins exposés aux étiquettes d'oreille. Cette entreprise a donné suite à cette condition.

L'ARLA a évalué les renseignements disponibles conformément à l'article 9 du RPA et a jugé qu'ils étaient suffisants, conformément au paragraphe 18*b)*, pour autoriser la détermination de l'innocuité, des avantages et de la valeur de la préparation commerciale, l'insecticide Saber administré par étiquette d'oreille. L'ARLA a conclu que l'utilisation conforme au mode d'emploi inscrit sur l'étiquette de la préparation commerciale présente des avantages et une valeur, conformément au paragraphe 18*c)* du RPA, et qu'elle ne comporte pas de risque inacceptable aux termes du paragraphe 18*d)*. Pour ces raisons, l'ARLA propose donc l'homologation complète de l'utilisation de cette préparation commerciale, conformément à l'article 13 du RPA.

L'ARLA acceptera les commentaires écrits relatifs à cette proposition jusqu'à 45 jours après la date de publication du présent document afin de permettre aux parties intéressées de se prononcer sur ce projet de décision

Table des matières

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations 1
1.1 Description de la matière active et de ses impuretés 1
1.2 Propriétés physiques et chimiques de la matière active et de la préparation commerciale 2
1.3 Détails relatifs aux utilisations 2

2.0 Méthodes d'analyse 3
2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle que fabriquée 3
2.2 Méthode d'analyse de la formulation 3
2.3 Méthodes d'analyse des résidus 3
2.3.1 Méthodes pour résidus multiples appliquées à l'analyse des résidus 3
2.3.2 Méthodes d'analyse des résidus dans les végétaux et les produits végétaux 3
2.3.3 Méthodes d'analyse des résidus dans les aliments d'origine animale 3

3.0 Effets sur la santé humaine et animale 5
3.1 Sommaire toxicologique intégré 5
3.2 Détermination de la dose journalière acceptable (DJA) 8
3.3 Dose aiguë de référence (DARf) 8
3.4 Sélection des valeurs de référence toxicologique - évaluation des risques présentés par l'exposition professionnelle ou occasionnelle 9
3.5 Effets sur la santé humaine et animale attribuables à l'exposition à la matière active ou à ses impuretés 9
3.5.1 Évaluation de l'exposition du manipulateur 9
3.5.2 Évaluation de l'exposition occasionnelle 9
3.5.3 Évaluation de l'exposition des travailleurs 10

4.0 Résidus 10
4.1 Sommaire concernant les résidus 10

5.0 Devenir et comportement dans l'environnement 11

6.0 Effets sur les espèces non ciblées 11

7.0 Efficacité 12
7.1 Efficacité 12
7.2 Lutte intégrée (LI) et acquisition de la résistance aux insecticides 12

8.0 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 12

9.0 Projet de décision réglementaire 13
9.1 Projet de décision réglementaire 13

Liste des abréviations 15

Annexe I Sommaire des études sur la toxicité de la lambda-cyhalothrine (et référence à des études à plus long terme effectuées avec la cyhalothrine) . . . 17

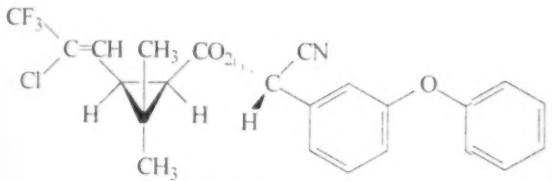
Annexe II Résidus 21

Tableau 1 Sommaire intégré sur la chimie des résidus sur ou dans les aliments . . . 21

Tableau 2 Aperçu de la chimie des résidus - études sur le métabolisme et évaluation des risques 26

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description de la matière active et de ses impuretés

Matière active :	Lambda-cyhalothrine
Utilité :	Insecticide
Nom chimique :	
Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA) :	Un produit de réaction contenant en quantités égales du (*Z*)-(1*R*,3*R*)-3-(2-chloro-3,3,3-trifluoropropényl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylate de (*S*)-α-cyano-3-phénoxybenzyle et du (*Z*)-(1*S*,3*S*)-3-(2-chloro-3,3,3-trifluoropropényl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylate de (*R*)-α-cyano-3-phénoxybenzyle
Chemical Abstracts Service (CAS) :	[1α(*S**),3α(*Z*)]-(±)-cyano(3-phenoxyphenyl)methyl 3-(2-chloro-3,3,3-trifluoro-1-propenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate
Numéro CAS :	91465-08-6
Formule moléculaire :	$C_{23}H_{19}ClF_3NO_3$
Masse moléculaire :	449.9
Formule développée :	
Pureté minimale de la m.a. :	81.0 %
Numéro d'homologation :	24567

(*S*) (*Z*)-(1*R*)-*cis*

1.2 Propriétés physiques et chimiques de la matière active et de la préparation commerciale

Préparation commerciale : insecticide Saber administré par étiquette d'oreille

Propriété	Résultats
Couleur	Bleu violacé
Odeur	Légère odeur d'insecticide
État physique	Solide
Type de formulation	Insecticide dans une matrice de plastique
Garantie minimale	Lambda-cyhalothrine : 10 % (proposé)
Produits de formulation	Ce produit ne contient aucun produit de formulation figurant sur la liste 1 de la United States Environmental Protection Agency (EPA), ni aucun produit de formulation inscrit sur la liste de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST), figurant à l'annexe 2 de la directive d'homologation DIR99-03 *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en oeuvre de la politique de gestion des substances toxiques*.
Matériau et description du contenant	Sachet de polyéthylène de 4 mL
Densité	Non indiquée
pH	Ce produit est un solide insoluble dans l'eau.
Potentiel d'oxydation ou de réduction	Ce produit ne contient aucun agent oxydant ou réducteur.
Stabilité à l'entreposage	Les données montrent que ce produit reste stable à 50°C pendant 3 mois et pendant 9 mois à la température ambiante lorsqu'il est entreposé dans son emballage commercial.
Explosivité	Ce produit ne présente pas de risque d'explosion.

1.3 Détails relatifs aux utilisations

L'insecticide Saber administré par étiquette d'oreille (10 % (p/p) de lambda-cyhalothrine) à raison d'une étiquette par animal servira à la lutte contre la mouche des cornes, *Haematobia irritans* (L.), durant toute la saison, et la mouche faciale, *Musca autumnalis* DeGeer, pendant deux mois sur les bovins de boucherie et les vaches laitières qui ne sont pas en lactation.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle que fabriquée

Les méthodes d'analyse de la matière active contenue dans le produit technique homologué à base de lambda-cyhalothrine ont été soumises, révisées et acceptées pour l'analyse.

2.2 Méthode d'analyse de la formulation

Une méthode fondée sur la chromatographie en phase gazeuse (CPG) à détection à ionisation de flamme et l'emploi d'un étalon interne pour la quantification, a été appliquée à la mesure de la concentration de la matière active dans cette formulation. La méthode a été complètement validée et jugée acceptable à titre de méthode de vérification réglementaire.

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

2.3.1 Méthodes pour résidus multiples appliquées à l'analyse des résidus

Il n'a pas été démontré que des méthodes existantes d'analyse de résidus multiples sont utilisables et qu'elles sont applicables à l'analyse de la lambda-cyhalothrine et de son épimère R157836.

2.3.2 Méthodes d'analyse des résidus dans les végétaux et les produits végétaux

Non applicable à ce profil d'utilisation.

2.3.3 Méthodes d'analyse des résidus dans les aliments d'origine animale

Selon les résultats d'études sur le métabolisme chez les animaux d'élevage (chèvres en lactation, vaches en lactation et poules pondeuses) et la chimie de la MAQT, la lambda-cyhalothrine et son épimère R157836 constituent le résidu préoccupant (RP).

La méthode d'analyse appelée INSECT-014-LAMBDACYHALOTHRIN, une méthode fondée sur la chromatographie en phase gazeuse à détection par capture d'électrons (CPG/DCE) et à étalonnage interne, a été mise au point pour l'analyse des résidus de la lambda-cyhalothrine et de l'épimère R157836 dans les tissus de bovins. Cette méthode a été appliquée à la collecte de données dans l'étude sur les résidus chez les animaux d'élevage et a été proposée à titre de méthode réglementaire. On signale que la limite de quantification (LQ) de cette méthode est de 0,05 ppm (0,018 ppm de lambda-cyhalothrine et 0,031 ppm de l'épimère R157836 trouvés, dans un rapport diastéréoisomérique de 33 à 62, mélange pur à 95 %). On signale également que la limite de détection (LD) est de 0,02 ppm (0,01 ppm de lambda-cyhalothrine, 0,01 ppm de l'épimère R157836) dans le muscle, les graisses, le foie et les reins. La confirmation de ces résultats a été obtenue

par chromatographie en phase gazeuse et détection de masse (CPG/DM), soit en mode monocollection, soit en mode multicollection, ou encore en injectant les échantillons sur une autre colonne. La récupération globale obtenue au cours de la validation de la méthode dans le cas de la lambda-cyhalothrine et de son épimère dans des échantillons de muscle, de foie, de reins et des matières grasses des reins de bovins dopés jusqu'à 1 à 8 fois la LQ, se situe à l'intérieur de la plage des valeurs acceptables de 70 à 120 % exigée dans les lignes directrices.

Les chromatogrammes de contrôle ne comportent généralement pas de pics supérieurs au signal de fond et les pics des chromatogrammes des échantillons dopés correspondent uniquement à la substance à analyser. Les pics sont bien définis et ils sont symétriques. Il ne semble pas s'être produit de transfert jusqu'aux chromatogrammes suivants.

Une validation par un laboratoire indépendant (VLI) de la méthode appelée INSECT-014-LAMBDACYHALOTHRIN a été effectuée par Enviro-Test Laboratories/Xenos sur des graisses et des muscles de bovidés. Cette validation a montré que, lorsque les échantillons de graisses de bovidés sont dopés à 0,05 ppm et à 0,2 ppm de lambda-cyhalothrine, et à 0,094 ppm et 0,376 ppm de l'épimère R157836, la récupération moyenne se chiffre à 101 %, 116 %, 109 % et 116 %, respectivement. La récupération moyenne globale se chiffre à 108 ± 10 % (écart-type (É.-T.) relatif = 9,3 %) et à 112 ± 6 % (É.-T. relatif = 5,3 %) dans le cas de la lambda-cyhalothrine et de son épimère R157836, respectivement. Cette validation a montré que, lorsque les échantillons de muscles de bovidés sont dopés à 0,05 ppm, 0,2 ppm et 0,4 ppm de lambda-cyhalothrine, la récupération moyenne se chiffre à 93 %, 100 % et 114 %. Lorsqu'ils sont dopés à 0,094 ppm, 0,376 ppm et 0,752 ppm de l'épimère R157836, la récupération moyenne se chiffre à 89 %, 102 % et 113 %, respectivement. La récupération moyenne globale dans les muscles de bovidés se chiffre à 102 ± 10 % (É.-T. relatif = 10 %) et à 101 ± 12 % (É.-T. relatif = 12 %) dans le cas de la lambda-cyhalothrine et de son épimère R157836, respectivement. Bien que la méthode n'ait pas été validée aux LQ affichées de la méthode (0,018 ppm dans le cas de la lambda-cyhalothrine et 0,031 ppm dans celui de l'épimère R157836), au bilan, et à toutes les concentrations de dopage, la récupération s'est située à l'intérieur de la plage des valeurs acceptables de 70 à 120 % exigée dans les lignes directrices. Cela démontre une bonne reproductibilité des résultats. On a procédé par régression linéaire puisque c'est ce qui convenait le mieux au mode de calcul à employer avec les appareils de CPG/DCE Varian. Les courbes d'étalonnage obtenues en portant sur graphique la surface sous la courbe des pics en fonction de la concentration de l'étalon ont une linéarité acceptable, soit de $r^2 = 0,9981$ et de $r^2 = 0,9889$ pour la lambda-cyhalothrine et pour l'épimère R157836, respectivement. Peu importe la substance analysée, les échantillons témoins de graisses et de muscles de bovidés ne contenaient pas de substance à l'origine d'interférences se manifestant aux temps de rétention ou à des temps voisins. Par conséquent, il est établi que la méthode appelée INSECT-014-LAMBDACYHALOTHRIN est acceptable pour la collecte de données et comme méthode réglementaire.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Sommaire toxicologique intégré

La lambda-cyhalothrine est un pyréthroïde synthétique constitué de deux des quatre énantiomères de la cyhalothrine. La demande d'homologation concernant la lambda-cyhalothrine de qualité technique était assortie d'études sur la toxicité de cette substance ainsi que sur celle de la cyhalothrine. Des études fondamentales (études sur la toxicité chronique et l'oncogénicité, étude sur la reproduction portant sur plusieurs générations chez le rat, études sur la tératogénicité chez le rat et le lapin) ont été réalisées avec la cyhalothrine mais non avec la lambda-cyhalothrine. Les études sur la toxicité aiguë et à court terme ainsi que celle sur la mutagénèse ont été réalisées au moyen des deux substances. Aucune étude sur la toxicité aiguë de la préparation commerciale, l'insecticide Saber administré par étiquette d'oreille, n'a été présentée et on a formulé la requête à l'effet que les données sur la toxicité aiguë de la MAQT soient celles employées pour formuler les recommandations figurant sur l'étiquette.

Lors de l'examen initial, il avait été déterminé qu'il existait assez de données pour établir que la pharmacocinétique, le métabolisme et la toxicité de la cyhalothrine et de la lambda-cyhalothrine sont semblables. Dans les études sur la toxicité à court terme (90 jours) des deux composés chez le rat, les mêmes organes sont atteints et le degré des effets observés est semblable. Bien que des signes cliniques de toxicité chez des chiens traités pendant 52 semaines avec de la lambda-cyhalothrine aient été observés à des doses inférieures aux doses de cyhalothrine administrées à des chiens pendant 26 semaines, le profil toxicologique des deux composés est semblable. On a donc jugé que les résultats obtenus lors d'études chez le rat sur la toxicité chronique et l'oncogénicité, sur la tératogénicité et sur les effets sur le plan de la reproduction, réalisées au moyen de la cyhalothrine, pouvaient servir à l'évaluation de la toxicité de la lambda-cyhalothrine.

Une étude visant à comparer l'absorption, le métabolisme et l'excrétion de la lambda-cyhalothrine et de la cyhalothrine chez le rat a montré qu'environ 25 % et 65 % d'une dose orale unique sont excrétés dans l'urine et dans les fèces, respectivement, dans les 72 heures suivant le traitement. L'activité radioactive dans les tissus est semblable; les graisses sont les tissus où s'accumulent le plus les radio-marqueurs. Les principaux métabolites de l'une et de l'autre de ces substances sont semblables. Ce sont notamment l'acide cyclopropylcarboxylique et son conjugué avec le glucuronide, l'acide 3-phénoxybenzoïque de même que l'acide 3,4'-hydroxyphénoxybenzoïque et son conjugué avec le sulfate.

La toxicité aiguë de la lambda-cyhalothrine est très élevée lorsque cette substance est administrée par voie orale chez le rat et la souris. La toxicité aiguë par la voie cutanée ou par inhalation est modérée chez ces espèces. Cette substance est faiblement irritante pour les yeux du lapin et n'irrite pas sa peau. L'étude sur la sensibilisation a donné des résultats équivoques; cependant Charge 100EC, une formulation contenant 100 g/L de lambda-cyhalothrine, est un irritant cutané et un sensibilisant. En général, les pyréthroïdes

synthétiques présentant une structure chimique semblable à celle de la lambda-cyhalothrine (cyperméthrine, deltaméthrine, etc.) sont rangés parmi les sensibilisants. Lors d'une étude d'exposition cutanée à la lambda-cyhalothrine d'une durée de 21 jours chez le lapin, une irritation cutanée a été le seul effet observé à la dose limite de 1000 mg/kg poids corporel (p.c.)/jour (j).

Dans toutes les études portant sur la toxicité aiguë par la voie orale, par la voie cutanée ou par inhalation, les signes manifestes de toxicité étaient caractéristiques d'effets neurotoxiques présentés par les pyréthroïdes synthétiques. Toutefois, les chercheurs n'ont pas observé de lésions pathologiques apparentes au niveau des tissus nerveux.

Dans une étude subchronique (90 jours) où de la lambda-cyhalothrine était administrée à des rats dans les aliments, des changements adaptatifs au niveau du foie ont été observés à la dose de 12,5 mg/kg p.c./j (dose sans effet nocif observé (DSENO) de 2,5 mg/kg p.c./j), alors que, dans une étude d'un an chez le chien, les chercheurs ont observé des signes cliniques susceptibles d'indiquer une certaine neurotoxicité (perte d'entrain, salivation excessive, secousses musculaires, grave ataxie et convulsions) à la dose la plus élevée, soit de 3,5 mg/kg p.c./j (DSENO = 0,5 mg/kg p.c./j) sans neuropathologie correspondante. Cela signifie que le chien est une espèce plus sensible que le rat aux effets toxiques de la lambda-cyhalothrine.

Dans les études à long terme chez les rongeurs, la cyhalothrine de qualité technique n'a pas exercé d'effet oncogène jusqu'à la concentration la plus élevée à être employée sur le rat ou la souris. Chez la souris, en prenant comme critères les signes cliniques observés chez les mâles (horripilation et agressivité) et la hausse de concentration de l'aspartate-aminotransférase (AST; les deux sexes) et de l'alanine-aminotransférase (ALT; femelles) à la dose suivante, les chercheurs estiment que la DSENO se chiffre à 2 mg/kg p.c./j. Chez le rat, en prenant comme critères une légère hausse de la mortalité chez les mâles, un ralentissement de la prise de poids corporel (les deux sexes), la détérioration de certains paramètres de chimie clinique, l'augmentation du poids relatif du foie (les deux sexes) et l'augmentation des poids absolu et relatif des surrénales (femelles), les chercheurs estiment que la DSENO se chiffre à 2,5 mg/kg p.c./j. La lambda-cyhalothrine et la cyhalothrine ont toutes deux donné des résultats négatifs lors d'une série d'études portant sur la génotoxicité (*in vitro* et *in vivo*).

Lors d'une étude sur la toxicité de la cyhalothrine sur le plan de la reproduction chez le rat qui portait sur trois générations, la DSENO correspondant à la toxicité pour la mère comme pour sa descendance s'est chiffrée à 0,6 mg/kg p.c./j lorsqu'on applique comme critère la perte de poids corporel des mères et des petits (pendant la lactation) observée à la dose suivante (1,7 mg/kg p.c./j). Rien n'indiquait une sensibilité supérieure des petits exposés à la lambda-cyhalothrine.

Lors d'études sur le pouvoir tératogène de la cyhalothrine chez le rat et le lapin, aucun effet sur le développement n'est signalé chez l'une ou l'autre des deux espèces. Chez le rat, la DSENO maternelle s'est chiffrée à 10 mg/kg p.c./j en prenant comme critères le ralentissement de la prise de poids corporel et les signes cliniques de neurotoxicité observés chez les mères (dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) = 15 mg/kg p.c./j). Les signes de neurotoxicité ont été observés chez deux sujets entre les jours 8 à 10 et 12 à 18. La DSENO correspondant aux effets sur le plan du développement était de 15 mg/kg p.c./j, soit la plus forte dose testée. Aucun effet important n'est à signaler chez le lapin, la DSENO correspondant à des effets sur les mères et sur le plan du développement étant de 30 mg/kg p.c./j. Rien n'indique une sensibilité supérieure des petits exposés à la cyhalothrine.

Dans une étude sur la neurotoxicité aiguë de la lambda-cyhalothrine chez le rat, en prenant comme critères l'accélération de la fréquence respiratoire chez 5 mâles au jour 2 et chez 5 femelles au jour 1 à la dose suivante (10 mg/kg p.c.), les chercheurs estiment que la DSENO se chiffrait à 2,5 mg/kg p.c. Les signes cliniques de neurotoxicité (perte d'activité, ataxie, perte de stabilité, salivation excessive, horripilation, démarche sur la pointe des pattes, déviation vers le haut de la colonne vertébrale, incontinence urinaire et(ou) tremblements) ont été observés chez des sujets des deux sexes à la dose la plus élevée (35 mg/kg) environ 7 heures après l'administration de la dose. Des signes cliniques de neurotoxicité tels que la perte d'activité, l'ataxie, l'accélération de la fréquence respiratoire, la perte de stabilité et des tremblements, sont également apparus chez certains sujets des deux sexes aux jours 2 et 3. Tous ces signes cliniques sont disparus dès le jour 5 de l'étude. En outre, on observe une réduction statistiquement significative de la mesure de l'étalement de la patte qui se pose sur le sol dès le jour 1 chez les mâles qui ont reçu la dose de 35 mg/kg p.c. de lambda-cyhalothrine. Aucun des sujets n'a présenté de variation du poids du cerveau ni de neuropathologie évidente ou d'origine histologique.

Dans une étude sur la neurotoxicité subchronique chez le rat, en prenant comme critère la perte de poids corporel, tout au cours de la période d'observation, chez les mâles exposés à la dose suivante la plus élevée (11,4/12,5 mg/kg p.c./j chez les mâles et les femelles, respectivement), la DSENO se chiffrait à 4,6/5,2 mg/kg p.c./j chez les mâles et les femelles, respectivement. On a aussi observé une baisse de la consommation d'aliments à cette dose chez les sujets des deux sexes pendant la première moitié de la durée de cette étude. Peu importe la dose et le sexe des sujets, on n'a observé aucun effet neuropathologique associé au traitement.

Aucun signe de neurotoxicité différée n'a été mentionné dans le cas des poules.

Rien n'indique dans la base de données que la lambda-cyhalothrine exercerait des effets nocifs sur le système immunitaire ou sur le système endocrinien.

Tant dans les études sur la toxicité aiguë (rat et souris) que dans celles sur la toxicité subchronique (chien), les signes cliniques de neurotoxicité, caractéristiques d'effets neurotoxiques associés aux pyréthroïdes synthétiques, constituent le principal paramètre d'évaluation dans le cas de la lambda-cyhalothrine. En outre, une étude sur la tératogénicité chez le rat a révélé l'existence de signes cliniques de neurotoxicité (mouvements incontrôlés des membres) chez deux mères. Cependant, aucune neuropathologie correspondante n'est signalée dans la base de données.

Une paresthésie induite par les pyréthroïdes (les symptômes présentés étant notamment des picotements, des démangeaisons, un engourdissement et une sensation de brûlure) est fréquemment observée suite à l'exposition cutanée à des pyréthroïdes en contexte d'exposition professionnelle. Il existe de grandes différences entre les personnes sur le plan de la susceptibilité à la paresthésie, mais ce phénomène peut être observé à des doses inférieures à celles qui exercent des effets toxiques systémiques ou au niveau du système nerveux central et est attribuable à un effet direct sur les terminaisons nerveuses logées dans la peau (Wilkes)[1]. Dans une étude sur l'absorption cutanée, l'application topique de la lambda-cyhalothrine (sur le dos de volontaires) a mené à l'apparition de symptômes de paresthésie.

3.2 Détermination de la dose journalière acceptable (DJA)

La dose journalière acceptable est fondée sur la DSENO de 0,5 mg/kg p.c./j, tirée de l'étude de 52 semaines sur le chien, à laquelle on applique un facteur d'incertitude de 100×. La DJA prend donc la valeur de 0,005 mg/kg p.c./j. Dans cette étude, les effets observés à la DMENO comprennent une grave ataxie, des convulsions, une salivation excessive, des tremblements musculaires, une hyperesthésie auditive, une perte d'entrain, des vomissements, une diarrhée, une perte d'appétit, une perte de poids des testicules et une légère augmentation du poids du foie. Le groupe des insecticides à base de pyréthroïdes synthétiques sera bientôt réévalué. Par la même occasion, la DJA sera réexaminée. Compte tenu du mode d'action de la substance, une étude sur la neurotoxicité sur le plan du développement sera exigée.

3.3 Dose aiguë de référence (DARf)

Avec une DSENO de 2,5 mg/kg p.c., déterminée lors de l'étude sur la neurotoxicité aiguë chez le rat, et un facteur d'incertitude de 100× (10× pour les variations interspécifiques, 10× pour les variations intraspécifiques), la DARf de la lambda-cyhalothrine est de 0,025 mg/kg p.c.

---

[1] Wilkes, Martin F., (2000); "Pyrethroid-Induced Paresthesia - A Central or Local Toxic Effect?" *Clinical Toxicology*, 38(2).

3.4 Sélection des valeurs de référence toxicologique - évaluation des risques présentés par l'exposition professionnelle ou occasionnelle

L'exposition à la matière active n'est possible que par contact cutané direct seulement. Cette exposition se produirait une fois par année.

Le demandeur d'homologation a formulé une requête d'exemption relative à la présentation de données sur la toxicité aiguë qui sont normalement requises pour cette préparation commerciale. Le demandeur évoque le fait que l'insecticide Saber administré par étiquette d'oreille consiste en 1,29 g de lambda-cyhalothrine contenue dans une matrice de PVC inerte, donc que la seule matière dégagée est la lambda-cyhalothrine. Les données sur la toxicité de la MAQT (numéro d'homologation 24567) ont été employées pour appuyer cette demande d'homologation.

La toxicité aiguë de la lambda-cyhalothrine administrée par voie orale est très élevée chez le rat (dose létale (DL_{50}) de 79 et de 56 mg/kg p.c. chez les mâles et les femelles, respectivement). La toxicité aiguë par la voie cutanée est modérée chez cette espèce (DL_{50} de 632 et de 696 mg/kg chez les mâles et les femelles, respectivement). On estime que cette substance est faiblement irritante pour les yeux du lapin et qu'elle n'irrite pas sa peau. On considère qu'elle est un sensibilisant cutané potentiel.

Bien que cette MAQT se révèle être très toxique par exposition orale aiguë, il s'agit d'un mode d'exposition sans relation avec le profil d'utilisation agricole proposé. Les données sur la toxicité aiguë par exposition cutanée sont donc les plus pertinentes et ont été employées pour formuler les recommandations figurant sur l'étiquette.

3.5 Effets sur la santé humaine et animale attribuables à l'exposition à la matière active ou à ses impuretés

3.5.1 Évaluation de l'exposition du manipulateur

Une fois par année, le producteur agricole moyen consacrerait 7 heures à l'application d'étiquettes d'oreille à toutes les bêtes d'un troupeau moyen de 83 animaux. Donc, l'exposition est aiguë. Or, la pression de vapeur du produit est faible ($1,5 \times 10^{-9}$ mm Hg). Par conséquent, l'exposition par inhalation serait négligeable. Le port de gants résistant aux produits chimiques devrait réduire l'exposition cutanée potentielle. Une évaluation quantitative des risques n'a pas été effectuée.

3.5.2 Évaluation de l'exposition occasionnelle

Puisque le produit est dégagé lentement et que les étiquettes d'oreille sont utilisées uniquement dans un cadre agricole, l'exposition occasionnelle serait négligeable.

3.5.3 Évaluation de l'exposition des travailleurs

L'exposition à la matière active postérieure au traitement est limitée au temps mis pour enlever les étiquettes d'oreille épuisées. Ordinairement, ces étiquettes contiendraient donc de très faibles concentrations de matière active résiduelle. Il serait avisé de réduire le plus possible l'exposition potentielle en portant des gants résistant aux produits chimiques pour cette opération.

4.0 Résidus

4.1 Sommaire concernant les résidus

Nature des résidus chez les animaux
Les études sur le métabolisme chez les ruminants indiquent que la lambda-cyhalothrine est excrétée rapidement et principalement sous la forme du composé d'origine non transformé. Le composé d'origine constitue le principal résidu dans le muscle, les graisses, le lait et le vitellus. Dans le foie et dans les reins, la lambda-cyhalothrine est largement métabolisée en CPA (acide 1*RS*-3-(*ZE*-2-chloro-3,3,3-trifluoropropén-1-yl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylique), en HO-CPA (acide 3-(*Z*-2-chloro-3,3,3-trifluoropropén-1-yl)-2- hydroxy-2-méthylcyclopropanecarboxylique), en 3-PBA (acide 3-phénoxybenzoïque) et en 4'OH-3-PBA (3-(4'-hydroxy)-phénoxybenzoïque), ce qui laisse à penser que le lien ester de la substance d'origine s'hydrolyse et qu'il se produit ensuite une hydroxylation et une conjugaison des fractions cyclopropyle et benzyle. Bien que ces métabolites correspondent à la majeure partie des résidus extractibles qui sont trouvés dans les tissus, on peut penser, en examinant le profil d'utilisation de la lambda-cyhalothrine proposé au Canada (exposition orale aux aliments traités pour animaux et exposition cutanée aux étiquettes d'oreille), que ces résidus risquent peu d'être mesurables. Par conséquent, ces métabolites n'ont pas été inclus dans la définition du RP. On estime que l'épimère R157836 est une impureté contenue dans la MAQT. Il correspond à environ 10 % de la lambda-cyhalothrine. Par conséquent, la lambda-cyhalothrine et l'épimère R157836 constituent le RP. Le métabolisme de la lambda-cyhalothrine chez les animaux est élucidé de façon adéquate.

Méthodes d'analyse des résidus dans les aliments d'origine animale
La méthode de CPG/DCE nommée INSECT-014-LAMBDACYHALOTHRIN a été proposée pour la collecte des données et comme méthode réglementaire. On signale que la LQ de cette méthode est de 0,05 ppm (0,018 ppm de lambda-cyhalothrine et 0,031 ppm de l'épimère R157836, dans un rapport diastéréoisomérique de 33 à 62, mélange pur à 95 %). On a établi qu'avec cette méthode, la récupération, comprise entre 74 % et 102 % dans le cas de la lambda-cyhalothrine et entre 75 % et 107 % dans celui de l'épimère R157836, respectivement, dans le muscle, le foie, les reins et les tissus adipeux des reins, est acceptable. La VLI a établi que les résultats, obtenus avec cette méthode, relatifs à la détermination de la concentration des résidus de lambda-cyhalothrine et de l'épimère R157836 dans des matrices dérivées d'animaux d'élevage, sont reproductibles.

Données sur la stabilité à l'entreposage - tissus animaux
Selon les résultats de l'étude sur la stabilité à la congélation de la lambda-cyhalothrine dans des échantillons du foie, des reins, des muscles et des graisses, et selon les raisons qui ont été présentées pour démontrer la stabilité de l'épimère R157836 dans ces tissus animaux, on estime que les résidus de lambda-cyhalothrine et de l'épimère R157836 sont stables dans les tissus entreposés à - 20 °C jusqu'à 250 jours. Puisque les échantillons ayant servi aux essais sur les résidus dans les tissus d'animaux d'élevage (application topique) ont été entreposés pour un maximum de deux mois, il n'y aura pas d'ajustement de la concentration des résidus de lambda-cyhalothrine et de l'épimère R157836 pour tenir compte des pertes potentielles attribuables à l'entreposage.

Résidus dans les tissus d'animaux d'élevage
L'essai portant sur les résidus dans les tissus d'animaux d'élevage montre que la concentration de la lambda-cyhalothrine dans les reins, le foie, les muscles et les graisses ne dépasse pas 0,05 ppm lorsque les animaux sont traités au moyen de deux étiquettes d'oreille (contenant chacune 10 % p/p de lambda-cyhalothrine) pendant 112 jours et qu'ils sont abattus dès l'enlèvement des étiquettes (aucun délai de préabattage). Donc, lorsque les bovins de boucherie et que les vaches laitières qui ne sont pas en lactation sont exposés au produit contenu dans une seule étiquette d'oreille pendant une période pouvant atteindre quatre mois et qu'ils sont abattus dès le retrait de l'étiquette (conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette du produit), les résidus de lambda-cyhalothrine et de l'épimère R157836 ne devraient pas dépasser pas la limite maximale de résidus (LMR) de 0,2 ppm et il serait approprié de proposer la promulgation d'une LMR de 0,05 ppm dans le tableau II de la division 15 de la *Loi sur les aliments et drogues* et de son Règlement de manière à tenir compte des résidus combinés de lambda-cyhalothrine et de l'épimère R157836 dans les sous-produits de viande comme le foie et les reins.

Évaluation du risque alimentaire
Peu importe la sous-population considérée (notamment les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées), l'usage proposé au Canada pour l'insecticide Saber administré par étiquette d'oreille (contenant 10 % p/p de lambda-cyhalothrine) sur les bovins de boucherie et les vaches laitières qui ne sont pas en lactation ne présente pas de risque inacceptable sur le plan de l'exposition chronique ou de l'exposition aiguë par le régime alimentaire (aliments et eau).

5.0 Devenir et comportement dans l'environnement

Sans objet dans le cas des étiquettes d'oreille.

6.0 Effets sur les espèces non ciblées

Sans objet dans le cas des étiquettes d'oreille.

7.0 Efficacité

7.1 Efficacité

Le demandeur d'homologation a présenté deux études réalisées sur le terrain au Canada portant sur l'efficacité du produit contre la mouche des cornes et la mouche faciale sur le bétail. Pour étayer ces résultats, il a également présenté cinq études américaines où des étiquettes d'oreille contenant de la lambda-cyhalothrine ont servi à la lutte contre la mouche des cornes et parfois contre la mouche faciale sur le bétail.

Les données présentées justifient l'homologation de l'insecticide Saber administré par étiquette d'oreille pour la lutte contre la mouche des cornes pendant toute la saison. Les résultats montrent en outre que ce produit permet de lutter adéquatement contre la mouche faciale pendant deux mois. La dose acceptable pour lutter contre la mouche des cornes et la mouche faciale est d'une étiquette d'oreille (contenant 10 % de lambda-cyhalothrine) par animal.

7.2 Lutte intégrée (LI) et acquisition de la résistance aux insecticides

Il devient apparent que la mouche des cornes acquiert la résistance aux insecticides administrés au moyen d'étiquettes d'oreille. En fait, on avait établi dès 1991 que certaines populations canadiennes de ces mouches étaient devenues résistantes aux insecticides à base de pyréthroïdes synthétiques, soit six ou sept ans après l'introduction de ces composés. Le problème a été aggravé par le fait que la plupart des programmes de cette nature emploient uniquement des pyréthroïdes synthétiques, et que cette mouche passe presque sa vie complète sur le bétail. Les conditions préalables à la sélection en faveur de la résistance sont donc réunies. Puisque cette résistance aux pyréthroïdes existe chez cette espèce, l'étiquette du produit comporte un énoncé relatif à l'acquisition de la résistance, conformément à la directive d'homologation DIR99-06 *Étiquetage en vue de la gestion de la résistance aux pesticides, compte tenu du site ou du mode d'action des pesticides*.

8.0 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

Ce produit ne contient aucun produit de formulation figurant sur la liste 1 de l'EPA ni de produit de formulation figurant sur la liste des substances de la voie 1 de la PGST mentionnées à l'annexe II de la directive d'homologation DIR99-03.

Bien que le coefficient de partage *n*-octanol-eau (K_{oc}) de la lambda-cyhalothrine soit supérieur à 5,0, révélant en cela son potentiel de bioaccumulation, il demeure que dans les conditions normales d'utilisation du produit, celui-ci ne se retrouvera pas dans l'environnement. La MAQT est logée dans la matrice de plastique de l'étiquette d'oreille, qui est retirée après usage. L'étiquette affiche des directives relatives à la bonne façon de les éliminer.

9.0 Projet de décision réglementaire

9.1 Projet de décision réglementaire

L'ARLA a effectué une évaluation des renseignements disponibles conformément à l'article 9 du RPA et elle a jugé qu'ils étaient suffisants, conformément au paragraphe 18*b)*, pour autoriser la détermination de l'innocuité, des avantages et de la valeur de la préparation commerciale, l'insecticide Saber administré par étiquette d'oreille, fabriqués par Schering Plough Animal Health. L'ARLA a conclu que l'utilisation conforme à l'étiquette de la préparation commerciale administrée par étiquette d'oreille présente des avantages et une valeur, conformément au paragraphe 18*c)* du RPA, et qu'elle ne comporte pas de risques inacceptables aux termes du paragraphe 18*d)*. Pour ces raisons, l'ARLA propose donc l'homologation complète de cette préparation commerciale, conformément à l'article 13 du RPA, pour la lutte contre la mouche des cornes et la mouche faciale sur les bovins de boucherie et les vaches laitières qui ne sont pas en lactation.

L'ARLA acceptera les commentaires écrits relatifs à cette proposition jusqu'à 45 jours après la date de publication du présent document afin de permettre aux parties intéressées de se prononcer sur ce projet de décision.

Liste des abréviations

ACIA	Agence canadienne d'inspection des aliments
ADN	acide désoxyribonucléique
ALT	alanine-aminotransférase
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
AST	aspartate-aminotransférase
CAS	Chemical Abstracts Service
CL_{50}	concentration létale à 50 %
CMM	cote moyenne maximale
CPG	chromatographie en phase gazeuse
DARf	dose aiguë de référence
DCE	détection à capture d'électrons
DJA	dose journalière admissible
DL_{50}	dose létale à 50 %
DM	détection de masse
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DSENO	dose sans effet nocif observé
É.-T.	écart-type
EPA	United States Environmental Protection Agency
FDA	Food and Drug Administration
g	gramme(s)
IMI	indice maximum d'irritation
j	jour(s)
kg	kilogramme(s)
K_{oe}	coefficient de partage *n*-octanol-eau
L	litre(s)
LD	limite de détection
LI	lutte intégrée
LMR	limite maximale de résidus
LQ	limite de quantification
m.a.	matière active
MAQT	matière active de qualité technique
mg	milligramme(s)
NZB	Néo-Zélandais blanc
p/p	rapport en poids (poids/poids)
p.c.	poids corporel
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
ppm	partie par million
PRDD	projet de décision réglementaire
PVC	poly(chlorure de vinyle)
r	coefficient de corrélation
RP	résidu préoccupant

RPA	*Règlement sur les produits antiparasitaires*
RRT	résidu radioactif total
TMP	triméthylpentane
UICPA	Union internationale de chimie pure et appliquée
VLI	validation par un laboratoire indépendant
µg	microgramme

Annexe I Sommaire des études sur la toxicité de la lambda-cyhalothrine (et référence à des études à plus long terme effectuées avec la cyhalothrine)

MÉTABOLISME

Dose et importance de l'absorption et de l'excrétion : Chez le rat, environ 25 % et 65 % d'une dose orale unique de cyhalothrine comme de lambda-cyhalothrine sont excrétés dans l'urine et les fèces, respectivement, en 72 heures.

Distribution/organes atteints : La distribution de la cyhalothrine et celle de la lambda-cyhalothrine sont semblables. Dans l'ordre, ce sont graisses > reins > foie > sang.

Composé(s) d'importance toxicologique : Que ce soit la cyhalothrine ou la lambda-cyhalothrine, les métabolites majeurs sont les mêmes. Les analyses ont montré qu'à la suite de l'administration de la cyhalothrine, il n'y a pas de cyhalothrine non modifiée dans l'urine ou dans la bile, mais que les fèces contiennent de la cyhalothrine en bonne partie non transformée. Les métabolites dans l'urine et dans la bile sont formés par l'hydrolyse de la liaison ester. Ce sont : l'acide cyclopropylcarboxylique et son conjugué avec le glucuronide, l'acide 3-phénoxybenzoïque, l'acide 3,4'-hydroxyphénoxybenzoïque et son conjugué avec le sulfate.

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSENO ET DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES ATTEINTS/EFFETS SIGNIFICATIFS/COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË : lambda-cyhalothrine			
Orale (pureté de 92,6 %)	Rat, Alderley Park, 5 par sexe et par dose: 29,7, 50,8, 62,5, 75,3, 94,1 mg/kg	DL_{50} = 54 (mâles, femelles)	**Toxicité élevée** - La plupart des morts surviennent dans les 24 premières heures. Signes cliniques : perte d'activité, démarche étalée, déviation convexe de la colonne vertébrale, incontinence urinaire, horripilation, salivation.
Orale (pureté de 96 %)	Rat, Alderley Park, 5 par sexe et par dose, 11,3, 23, 24, 47, 102, 136, 137, 216 mg/kg	DL_{50} = 100 (mâles) DL_{50} = 59 (femelles) combiné = 75 mg/kg	**Toxicité élevée** - Les morts sont survenues entre le jour 1 et le jour 3. Signes cliniques aux doses supérieures à 11,3 mg/kg : ataxie, déshydratation, horripilation, signes d'incontinence urinaire, toilettage négligé, déviation convexe de la colonne vertébrale.
Orale (pureté de 96,5 %)	Souris, Alderley Park, 5 par sexe et par dose, 1, 5, 25, 100 mg/kg	DL_{50} = 19,9	**Toxicité élevée** - Les morts sont survenues entre le jour 1 et le jour 5. Signes cliniques à 25 mg/kg : horripilation, déviation convexe de la colonne vertébrale, ataxie et salivation. Aucun signe à 100 mg/kg puisque les morts sont survenues au jour 1.
Cutanée (pureté de 92,6 %)	Rat, Alderley Park, 5 par sexe et par dose, 300, 600, 750, 900, 1200 mg/kg	DL_{50} = 632 (mâles) DL_{50} = 696 (femelles)	**Modérément toxique** - Les morts sont survenues en 2 ou 3 jours. Signes cliniques : perte d'activité, démarche sur la pointe des pattes, démarche étalée, perte de stabilité, déshydratation, signes d'incontinence urinaire, horripilation, déviation convexe de la colonne vertébrale.
Inhalation	Rat, sujets issus de la souche Wistar, 5 par sexe et par dose 0,015, 0,041, 0,071 mg/L	LC_{50} = 0,0648 mg/L (mâles, femelles)	**Modérément toxique** - La date des morts n'est pas indiquée. Signes cliniques : écoulement nasal rougeâtre, syndrome des larmes de sang, perte d'entrain ou agitation, dos voûté, horripilation, bruit respiratoire anormal, démarche sur la pointe des pattes, réflexe de redressement affaibli.
Irritation oculaire	Lapin Néo-Zélandais blanc (NZB) (6 mâles), 100 mg de la subst. à l'essai	Cote moyenne maximale (CMM) = 3,8 indice maximum d'irritation (IMI) = 11,3	**Légèrement irritant** - Les indices n'étaient pas tous revenus à zéro au jour 3.
Irritation primaire de la peau	Lapin NZB (6 femelles) 500 mg de la subst. à l'essai	CMM = 0 IMI = 1 (1h)	**Non irritant**
Sensibilisation cutanée (test de maximisation)	Cobaye Hartley albinos (mâles, 20 sujets d'expérience, 10 témoins)	Sensibilisant cutané potentiel	**Sensibilisant cutané potentiel**

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSENO ET DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES ATTEINTS/EFFETS SIGNIFICATIFS/COMMENTAIRES
TOXICITÉ À COURT TERME : lambda-cyhalothrine			
Voie alimentaire, 90 jours	Rat, Alpk/AP Wistar, 20 par sexe et par dose 0, 10, 50, 250 ppm (0, 0.5, 2.5, 12.5 mg/kg p.c./j)	DSENO = 2.5 mg/kg p.c./j DMENO = 12.5 mg/kg p.c./j	**2,5 mg/kg et plus** - ↑ activité aminopyrine-N-déméthylase hepatique et ↑ poids relatif du foie (compte tenu des réponses d'adaptation) **12,5 mg/kg** - ↓gain p.c. et de la consomm. d'aliments
Voie orale, 52 semaines (huile de maïs en capsules de gélatine)	Chien Beagle, 6 par sexe et par dose, 0, 0.1, 0.5, 3.5 mg/kg p.c./j	DSENO = 0.5 mg/kg p.c./j DMENO = 3.5 mg/kg p.c./j	**0,5 mg/kg** - hausse légère des cas de perte d'entrain et de fèces liquides **3,5 mg/kg** - ataxie grave, convulsions, salivation, secousses musculaires, hyperesthésie auditive, perte d'entrain, vomissements, diarrhée, ↓ consomm. d'aliments, ↓ poids des testicules et légère ↑ poids du foie
TOXICITÉ À COURT TERME : cyhalothrine			
Voie alimentaire, 90 jours	Rat, sujets issus de la souche Alpk/AP Wistar, 20 par sexe et par dose, 0, 10, 50, 250 ppm (0, 0.5, 2.5, 12.5 mg/kg p.c./j)	DSENO = 2.5 mg/kg p.c./j DMENO = 12.5 mg/kg p.c./j	**2,5 mg/kg** - ↓ triglycérides plasmatiques, ↑ aminopyrine-N-déméthylase hépatique, légère prolifération du réticulum endoplasmique lisse (jugées être des réponses non nocives) **12,5 mg/kg** - ↓ gain p.c. chez les mâles
Voie alimentaire 21 jours	Lapin, NZB, 5 par sexe et par dose, 10, 100, 1000 mg/kg p.c./j	DSENO (effets systémiques) = 1000 mg/kg p.c./j	**1000 mg/kg** - hausse de la fréquence d'érythèmes et d'œdèmes comparativement aux témoins, pas de toxicité systémique
Voie orale, 26 semaines (huile de maïs en capsules de gélatine)	Chien Beagle, 6 par sexe et par dose, 0, 1, 2.5, 10 mg/kg p.c./j	DSENO non déterminée	**1 mg/kg et plus** - ↑ fréquence des cas de diarrhée (fonction de la dose) **2,5 mg/kg et plus** - ↓ albumine sérique **10 mg/kg** - vomissements, instabilité, perte de coordination, salivation excessive
TOXICITÉ CHRONIQUE/ONCOGÉNICITÉ : cyhalothrine			
Voie alimentaire, 2 ans	Souris, Charles River, 52 par sexe et par dose, 0, 20, 100, 500 ppm (0, 2, 10, 50 mg/kg p.c./j) 4 groupes complémentaires de 12 sujets par sexe et par dose sacrifiés au bout de 12 mois	DSENO = 2 mg/kg p.c./j DMENO = 10 mg/kg p.c./j	**10 mg/kg** - horripilation et comportement agressif (mâles), ↑ AST (mâles, femelles), ↑ ALT (femelles) **50 mg/kg** - horripilation et comportement agressif (mâles), dos voûté (mâles, femelles), légère ↑ mortalité (mâles), ↓ gain p.c. (mâles), ↑ AST et ALT plasmatiques (mâles, femelles), ↓ cholestérol (femelles), ↓ protéines et globulines plasmatiques totales (mâles) **Non oncogène**
Voie alimentaire, 2 ans	Rat, sujets issus de la souche Alpk/AP Wistar, 62 par sexe et par dose, 0, 10, 50, 250 ppm (0, 0.5, 2.5, 12.5 mg/kg p.c./j) groupes complémentaires de 10 sujets par sexe et par dose ont été sacrifiés au bout de 12 mois	DSENO = 2.5 mg/kg p.c./j DMENO = 12.5 mg/kg p.c./j	**2,5 mg/kg** - ↓ gain p.c. (mâles), ↓ protéines totales (femelles), ↓ cholestérol plasmatique (mâles), ↓ poids relatif des surrénales (toutes jugées être des réponses non nocives) **12,5 mg/kg** - légère ↑ mortalité (mâles), ↓ p.c. (mâles, femelles), ↑ AST plasmatique (femelles), ↑ protéines totales (femelles), ↑ cholestérol plasmatique (mâles), ↑ triglycérides (mâles, femelles), ↓ volume urinaire (mâles, femelles), ↑ poids relatif du foie (mâles, femelles), ↑ poids relatif et absolu des surrénales (femelles) **Non oncogène**

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSENO ET DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES ATTEINTS/EFFETS SIGNIFICATIFS/COMMENTAIRES
TOXICITÉ SUR LE PLAN DE LA REPRODUCTION ET DU DÉVELOPPEMENT : cyhalothrine			
Voie alimentaire, reproduction sur 3 générations	Rat, sujets issus de la souche Alpk/AP Wistar, 30 femelles par sexe et par dose; 0, 10, 30, 100 ppm (0, 0.6, 1.7, 5.5 mg/kg p.c./j)	DSENO (mères) = 0,6 mg/kg p.c./j DMENO (mères) = 1.7 mg/kg p.c./j DSENO (décendants) = 0.6 mg/kg p.c./j DMENO (descendants) =1.7 mg/kg p.c./j	**1,7 mg/kg et plus** - ↓ gain p.c. chez les mères (10-15 %) et les petits (pendant la lactation) **5,5 mg/kg** - legère ↓ viabilité des petits pendant la lactation
Teratogenicite par gavage	Rat, CD 24 femelles par dose; 0, 5, 10, 15 mg/kg p.c./j pendant les jours 6-15 de la gestation	DSENO (mères) = 10 mg/kg p.c./j DMENO (mères) = 15 mg/kg p.c./j DSENO (développement) = 15 mg/kg p.c./j	**Toxicité pour la mère** **15 mg/kg** - ↓ gain p.c., mouvements désordonnés des membres **Pas de signe de tératogénicité**
Teratogenicité par gavage	Lapin, NZB, 18-22 femelles par dose; 0, 3, 10, 30 mg/kg p.c./j pendant les jours 6 à 18 de la gestation	DSENO (mères) = 30 mg/kg p.c./j DSENO (développement) = 30 mg/kg p.c./j	Pas d'effet notable sur les mères ou les foetus **Pas de signe de tératogénicité**
NEUROTOXICITÉ : lambda-cyhalothrine et cyhalothrine			
Neurotoxicite aigue (lambda-cyhalothrine)	Rat, Alpk APfSD, 10 par sexe et par dose; 0, 2.5, 10, 35 mg/kg p.c.	DSENO = 2.5 mg/kg p.c. DMENO = 10 mg/kg p.c.	**10 mg/kg** - hausse de la frequence respiratoire chez 5 mâles au jour 2 et chez 5 femelles au jour 1 **35 mg/kg** - Des signes cliniques revélateurs de neurotoxicité (perte d'activité, ataxie, perte de stabilité, salivation, horripilation, démarche sur la pointe des pattes, déviation convexe de la colonne vertébrale, incontinence urinaire et(ou) tremblements) ont été observés chez les sujets des deux sexes environ 7 h après l'administration de la dose. Certains signes ont été observés chez certains sujets des deux sexes aux jours 2 et 3. Tous les signes étaient disparus au 5e jour. Réduction de la mesure de l'étalement de la patte qui se pose sur le sol au jour 1 chez les mâles
Neurotoxicite subchronique (lambda-cyhalothrine)	Rat, Alpk APfSD, 12 par sexe et par dose 25, 60, 150 ppm dans le regime alimentaire (2.0, 4.6, 11.4 mg/kg p.c./j chez les mâles, 2.2, 5.2, 12.5 mg/kg p.c./j chez les femelles)	DSENO = 4.6/5.2 mg/kg p.c./j (mâles/ femelles) DMENO = 11.4/12.5 mg/kg p.c./j (mâles/ femelles)	**11.4/12.5 mg/kg p.c./j** - Baisse de p.c. chez les mâles tout au cours de l'étude; baisse de la consommation d'aliments chez les sujets des deux sexes pendant la premiere moitié de l'étude

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	DSENO ET DMENO (mg/kg p.c./j)	ORGANES ATTEINTS/EFFETS SIGNIFICATIFS/COMMENTAIRES
Neurotoxicité différée (cyhalothrine)	Poule, 10 par dose; dose unique à 0, 2500, 5000, 10000 mg/kg p.c. et sujets sous observation pendant 21 jours 10 témoins positifs ont reçu du phosphate de tri-ortho-crésyl à la conc. de 500 mg/kg p.c.	S.O.	**5000 mg/kg et plus** - baisses du p.c. attribuables au traitement. Aucun signe de neurotoxicité ni de changements histopathologiques au niveau de la moelle épinière n'a été observé chez les sujets traités à la cyhalothrine. Les témoins positifs ont été atteints d'ataxie et ont présenté des changements histopathologiques au niveau de la moelle épinière.
Absorption cutanée (cyhalothrine)	Sujets humains (5), dose topique unique de 20 mg/800 cm^2, sur le dos	S.O.	Tous les sujets ont signalé des symptômes de paresthésie, notamment une sensation légère à modérée de picotement et de légères démangeaisons et parfois une sensation de chaleur dans le dos. Un sujet signale une légère irritation sur tout le dos.
GÉNOTOXICITÉ : lambda-cyhalothrine			
ÉTUDE	**ESPÈCE/SOUCHE OU TYPE DE CELLULES, ET CONCENTRATIONS/DOSES EMPLOYÉES**		**RÉSULTATS**
Mutation inverse (bactéries)	*Salmonella typhimurium*, TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100 1.6, 8.0, 40, 200, 1000, 5000 µg/plaque ± enzyme S9		Négatif
Aberrations chromosomiques *in vitro*	Lymphocytes humains 100, 500, 1000 µg/mL ± enzyme S9		Négatif
Synthèse non programmée d'ADN *in vitro*	Cellules HeLa 1, 10, 100, 1000 µg/mL ± enzyme S9		Négatif
Test du micronoyau *in vivo* dans les érythrocytes	Souris (mâles, femelles C57BL/6J), moelle osseuse 0, 22, 35 mg/kg p.c./j		Négatif
GÉNOTOXICITÉ : cyhalothrine			
Mutation inverse (bactéries)	*Salmonella typhimurium*, TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100 4, 20, 100, 500, 2500 µg/plaque ± enzyme S9		Négatif
Aberrations chromosomiques *in vivo*	Rats mâles, prélèvement de moelle osseuse à 6 et 24 h après le traitement 1 ou 5 doses orales consécutives de 0, 1.5, 7.5 mg/kg p.c.		Négatif
Test *in vivo* de létalité dominante	Souris mâles (CD-1) 5 doses orales quotidiennes (gavage) consécutives de 0, 1, 5, ou 10 mg/kg p.c.		Négatif
DARf : Avec une DSENO de 2.5 mg/kg p.c., déterminée dans l'étude sur la neurotoxicité aiguë chez le rat, et un facteur d'incertitude de 100× (10× pour les variations interspécifiques, 10× pour les variations intraspécifiques), la DARf se chiffre à 0.025 mg/kg p.c.			
DJA : Avec une DSENO de 0.5 mg/kg p.c./j, tirée de l'étude alimentaire de 52 semaines sur le chien, à laquelle on applique un facteur d'incertitude de 100× (10× pour les variations interspécifiques, 10× pour les variations intraspécifiques), la DJA se chiffre à 0.005 mg/kg p.c./j. De plus, le groupe d'insecticides à base de pyréthroïdes synthétiques sera bientôt réévalué. Par la même occasion, la DJA sera réexaminée.			

Annexe II Résidus

Tableau 1 Sommaire intégré sur la chimie des résidus sur ou dans les aliments

MODE D'EMPLOI DE LA LAMBDA-CYHALOTHRINE SUR LES BOVINS DE BOUCHERIE ET LES VACHES LAITIÈRES QUI NE SONT PAS EN LACTATION					
Appellation commerciale	Calendrier des traitements, type et matériel employé	Dose d'application (g de m.a. par étiquette)	Nombre maximal d'applications par saison	Délai de préabattage (jours)	Mode d'emploi et restrictions
Insecticide Saber administré par étiquette d'oreille	Employer s'il y a des mouches. Lutte contre la mouche des cornes pour la saison et contre la mouche faciale jusqu'à 2 mois.	95	1 étiquette par animal	0	Utiliser sur les bovins de boucherie et les vaches laitières qui ne sont pas en lactation seulement. Retirer à la fin de la saison des mouches ou avant l'abattage.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES	
Solubilité dans l'eau à 20 °C (mg/L)	5
Solubilité dans les solvants à 20 °C (g/L)	Solvant — Solubilité Méthanol — > 500 Acétone — > 500 Dichlorométhane — > 500 Toluène — > 500 Acétate d'éthyle — > 500 Hexane — > 500
Coefficient de partage *n*-octanol/eau (Log K_{oe}) à 20 °C	Log K_{oe} = 7
Constante de dissociation	pKa > 9, mesure impossible à cause de l'hydrolyse
Pression de vapeur	Pression de vapeur — Température (°C) 2 x 10^{-4} mPa — 20 (estimation) 2 x 10^{-1} mPa — 60 (interpolation)
Densité relative à 25 °C (g/mL)	133
Point de fusion (°C)	492

MÉTHODES D'ANALYSE	
Paramètres	**Matrices animales**
Nature de la méthode	**INSECT-014-LAMBDACYHALOTHRIN**
Type	Collecte de données et méthode réglementaire
Substances à analyser	Lambda-cyhalothrine et épimère R157836
Instruments	Chromatographe en phase gazeuse et détection par capture d'électrons (CPG/DCE)
LQ	0.018 ppm (lambda-cyhalothrine) et 0.031 ppm (R157836)
Étalon	Un étalon d'analyse (pureté de 95 %), préparé dans le triméthylpentane (TMP) et contenant de la lambda-cyhalothrine et son épimère R157836 dans des proportions de 33 à 62, a servi à la validation de la méthode. Un étalon interne (R171544) a servi comme remplacement d'un marqueur de temps de rétention et a été élué distinctement des substances à analyser.
VLI	Une VLI, rapport XEN02-20, a été réalisée afin de vérifier la fiabilité et la reproductibilité des résultats de la méthode INSECT-014-LAMBDACYHALOTHRIN pour la détermination des résidus de la lambda-cyhalothrine et de l'épimère R157836 dans les tissus de bovins. La récupération obtenue montre que la méthode donne des résultats reproductibles.
Extraction/filtration	acétonitrile et eau (85/15, v/v) et congélation pendant la nuit pour extraire les lipides/ procédure modifiée de Mills de nettoyage de la colonne
Méthode pour résidus multiples	Il n'existe pas de renseignements dans le fichier indiquant que la lambda-cyhalothrine et l'épimère R157836 ont été soumis à une méthode reconnue pour résidus multiples. (ACIA ou volume I du PAM de la FDA)

NATURE DES RÉSIDUS CHEZ LA POULE PONDEUSE			
Espèce	Dose	Période de traitement (jours)	Sacrifice
Poule	10.8 ppm ^{14}C-cyclopropyl-lambda-cyhalothrine	14	24 h après la dernière dose
	10.0 ppm ^{14}C-benzyl-cyperméthrine (Nota : la fraction alcool de la cyperméthrine est identique à celle de la lambda-cyhalothrine)	14	4 h après la dernière dose

La ^{14}C-cyclopropyl-lambda-cyhalothrine est rapidement éliminée. À la fin, de 98 % à 100 % de la dose administrée est passé dans les produits d'excrétion. La concentration des résidus de lambda-cyhalothrine dans le vitellus passe par un maximum au jour 7, à 0.32 ppm. La concentration des résidus dans l'albumen n'a jamais dépassé 0.01 ppm. La concentration des résidus porteurs de ^{14}C est la plus élevée dans le foie (0.60 ppm), ensuite dans les graisses (0.46 ppm) puis dans les muscles (0.01 ppm).

La ^{14}C-benzyl-cyperméthrine est éliminée rapidement. Quatre heures après l'administration de la dose finale, de 91 % à 99.5 % de la dose administrée sont passés dans les produits d'excrétion. La concentration des résidus de lambda-cyhalothrine dans le vitellus passe par un maximum au jour 9, à 0.19 ppm.. La concentration des résidus dans l'albumen n'a jamais dépassé 0.01 ppm. La concentration des résidus porteurs de ^{14}C est la plus élevée dans le foie (0.41 ppm), ensuite dans les graisses (0.11 ppm) puis dans le muscle (0.025 ppm).

Position du radiomarqueur	^{14}C-cyclopropyl-lambda-cyhalothrine		^{14}C-benzyl-cyperméthrine	
Métabolites identifiés	**Métabolites majeurs (> 10 % RRT)**	**Métabolites mineurs (< 10 % RRT)**	**Métabolites majeurs (> 10 % RRT)**	**Métabolites mineurs (< 10 % RRT)**
Albumen	Pas d'autre analyse	Pas d'autre analyse	Pas d'autre analyse	Pas d'autre analyse
Vitellus	lambda-cyhalothrine (61 % du RRT)	métabolite non identifié (7 % du RRT); composés polaires (1 % du RRT); fraction radioactive soluble dans l'hexane (9 % du RRT)	cyperméthrine (33 % du RRT); fraction radioactive soluble dans l'hexane (66 % du RRT)	3-PBA (2 % du RRT)
Muscles	Pas d'autre analyse	Pas d'autre analyse	Pas d'autre analyse	Pas d'autre analyse
Graisses	lambda-cyhalothrine (80 % du RRT)	métabolite non identifié (9 % du RRT); composés polaires (3 % du RRT); fraction radioactive soluble dans l'eau après hydrolyse acide (1 % du RRT)	cyperméthrine (56-59 % du RRT)	
Foie	CPA (51 % du RRT) HO-CPA (10 % du RRT)	métabolites non identifiés (11 % du RRT; chacun moins de 10 % du RRT); composés polaires (8 % du RRT)	cyperméthrine (16 % du RRT)	3-PBA (jusqu'à 5 % du RRT); 4'OH-3-PBA (moins de 4 % du RRT)

NATURE DES RÉSIDUS CHEZ LA CHÈVRE EN LACTATION			
Espèce	Dose	Période de traitement (jours)	Sacrifice
Chèvre (en lactation)	10.8 ppm	7	16 h après l'administration de la dernière dose

La ^{14}C-cyclopropyl-lambda-cyhalothrine est rapidement éliminée. À la fin, environ 71 % de la dose administrée sont passés dans les produits d'excrétion (42 % dans l'urine, 29 % dans les fèces). La concentration des résidus de lambda-cyhalothrine dans le lait s'accroît pendant les premiers jours du traitement pour atteindre un maximum au jour 5, à 0.27 ppm., pour s'abaisser ensuite. La concentration des résidus porteurs de ^{14}C est la plus élevée dans les graisses (0.44 ppm), ensuite dans le foie (0.34 ppm), dans les reins (0.20 ppm) puis dans le muscle (0.028 ppm).

Métabolites identifiés	**Métabolites majeurs (> 10 % RRT)**	**Métabolites mineurs (< 10 % RRT)**
Position du radiomarqueur	**^{14}C-cyclopropyl-lambda-cyhalothrine**	
Lait	lambda-cyhalothrine (99 % du RRT)	
Muscles	lambda-cyhalothrine (94 % du RRT)	
Graisses	lambda-cyhalothrine (89 % du RRT)	4 métabolites non identifiés (10 % du RRT)

Métabolites identifiés	**Métabolites majeurs (> 10 % RRT)**	**Métabolites mineurs (< 10 % RRT)**
Foie	CPA (surtout libre, mais en partie conjugué; 22 % du RRT) HO-CPA (libre et conjugué; jusqu'à 15 % du RRT); fraction radioactive soluble dans l'eau après hydrolyse acide (25 % du RRT)	lambda-cyhalothrine (6 % du RRT); 5 composés caractérisés (2 % du RRT); composés polaires non identifiés, solubles dans des solvants organiques (12 % du RRT au total)
Reins	CPA (jusqu'à 58 % du RRT; principalement conjugué); fraction radioactive soluble dans l'eau après hydrolyse acide (11 % du RRT)	lambda-cyhalothrine (2 % du RRT); HO-CPA (libre et conjugué; jusqu'à 7 % du RRT); composés polaires non identifiés, solubles dans des solvants organiques (jusqu'à 6 % du RRT)

NATURE DES RÉSIDUS CHEZ LA VACHE EN LACTATION (VOIE ORALE)			
Espèce	Dose	Période de traitement (jours)	Sacrifice
Boeuf (vache en lactation)	10.8 ppm ^{14}C-benzyl-cyperméthrine (Nota : la fraction alcool de la cyperméthrine est identique à celle de la lambda-cyhalothrine)	7	16 h après l'administration de la dernière dose

La ^{14}C-benzyl-cyperméthrine est éliminée rapidement. À la fin, environ 90 % de la dose administrée sont passés dans les produits d'excrétion (46 % dans l'urine, 44 % dans les fèces). La concentration des résidus dans le lait s'accroît pendant les premiers jours du traitement pour atteindre un maximum au jour 7, à 0,03 ppm, pour s'abaisser ensuite. La concentration des résidus porteurs de ^{14}C est la plus élevée dans le foie (0,21 ppm), ensuite dans les reins (0,11 ppm), dans les graisses (0,08 ppm) puis dans les muscles (0,01 ppm).

Métabolites identifiés	**Métabolites majeurs (> 10 % RRT)**	**Métabolites mineurs (< 10 % RRT)**
Position du radiomarqueur	**^{14}C-benzyl-cyperméthrine**	
Lait	cyperméthrine (90 % du RRT)	
Muscles	Pas d'autre analyse	Pas d'autre analyse
Graisses	cyperméthrine (jusqu'à 80 % du RRT)	2 métabolites non identifiés (jusqu'à 10 % du RRT)
Foie	3-PBA (56 % du RRT); 4'OH-3-PBA (16 % du RRT)	cyperméthrine (0,5 % du RRT); 3 métabolites non identifiés (10 % du RRT); composés polaires (5 % du RRT); fraction radioactive soluble dans l'eau (5 % du RRT)
Reins	3-PBA (59 % du RRT); composés polaires (16 % du RRT)	cyperméthrine (0,7 % du RRT); 4'OH-3-PBA (4 % du RRT); métabolites non identifiés (4 % du RRT); composés polaires (16 % du RRT); fraction radioactive soluble dans l'eau (9 % du RRT)

Métabolites identifiés	Métabolites majeurs (> 10 % RRT)	Métabolites mineurs (< 10 % RRT)	
NATURE DES RÉSIDUS CHEZ LA VACHE EN LACTATION (VOIE CUTANÉE)			
Espèce	Dose	Période de traitement (jours)	Sacrifice
Boeuf (vache Jersey en lactation)	0,36 mg m.a./kg p.c. ou 0,41 mg m.a./kg p.c.	3	24 h après la dernière application
Les produits d'excrétion n'ont pas été recueillis, mais des échantillons de lait ont été prélevés 2 fois par jour jusqu'à l'abattage. La concentration des résidus dans le lait a augmenté tout au cours de l'étude, pour atteindre un maximum le matin précédant l'abattage. La fraction radioactive passe largement, mais pas entièrement, dans le beurre produit à partir du lait.			
Métabolites identifiés	**Métabolites majeurs (> 10 % RRT)**	**Métabolites mineurs (< 10 % RRT)**	
Position du radiomarqueur	**lambda-cyhalothrine radiomarquée par un ^{14}C-acide**		
Lait	lambda-cyhalothrine (92-100 % du RRT)		
Muscles	lambda-cyhalothrine (% RRT non signalé)		
Graisses	lambda-cyhalothrine (85-92 % du RRT)	jusqu'à 3 métabolites non identifiés (chacun faisant moins de 10 % du RRT)	
Foie	CPA (libre et conjugué: 19 % du RRT); HO-CPA (libre et conjugué: 12 % du RRT)	lambda-cyhalothrine (10 % du RRT); métabolites non identifiés (aucun ne faisant plus de 10 % du RRT)	
Reins	lambda-cyhalothrine (37 % du RRT); CPA (libre et conjugué: 23 % du RRT)	HO-CPA (5 % du RRT); résidus non attribués, consistant en plusieurs métabolites (aucun ne faisant plus de 8,5 % du RRT)	

RÉSIDUS CHEZ LES ANIMAUX D'ÉLEVAGE (APPLICATION TOPIQUE)

Résidus de lambda-cyhalothrine (ppm) dans des échantillons de tissus d'origine bovine, suite à l'exposition à 2 étiquettes insecticides pour oreille Saber (contenant 10 % p/p de lambda-cyhalothrine); aucun délai de préabattage

	Jours après le traitement					
Tissu	7	14	28	56	112	Témoin
Poils	18	20	79	87	15	< 0,05
Graisses épiploïques	7	5	67	54	< 0,05	< 0,05
Capsule adipeuse du rein	59	5	66	68	< 0,05	< 0,05
Foie	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Reins	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Muscles	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Tableau 2 Aperçu de la chimie des résidus - études sur le métabolisme et évaluation des risques

ÉTUDES ANIMALES		
ANIMAUX	**Volaille**	**Ruminants**
RP-RÉGLEMENTATION	S. O.	lambda-cyhalothrine et épimère R157836
RP-ÉVALUATION DES RISQUES	S. O.	lambda-cyhalothrine et épimère R157836
PROFIL MÉTABOLIQUE CHEZ LES ANIMAUX	S. O.	Le métabolisme se ramène au clivage de la liaison ester, suivi d'une hydroxylation et d'une conjugaison.
RÉSIDUS SOLUBLES DANS LES GRAISSES	S. O.	lambda-cyhalothrine et l'épimère R157836
RISQUE ALIMENTAIRE (EAU ET ALIMENTS)		
Peu importe la sous-population considérée (notamment les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées), l'utilisation proposée pour l'insecticide Saber administré par étiquette d'oreille (contenant 10 % p/p de lambda-cyhalothrine) sur les bovins de boucherie et les vaches laitières qui ne sont pas en lactation ne présente pas de risques inacceptables sur le plan de l'exposition chronique ou de l'exposition aiguë par le régime alimentaire (aliments et eau).		